

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Division de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

04-97165

54 TITULO DERIVADOS DE LA BENZAMIDA UTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA
DEACETILASA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/166

71 SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE SUECIA

74 APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22 SANTAFE DE BOGOTA, D C

DF

PETITORIO

AS: 95.295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04097165 00000000

Folios: 171

Fecha (AMD): 2004-09-29 16:48:06

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Sodertalje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 170.322 TP 1003

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Elaine Sophie Elizabeth Stokes, Craig Anthony Roberts, Michael James Waring

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. PCT/GB03/01442 Fecha 02-04-2003

Publicación Internacional No. WO 03/087057 A1 Fecha 23-10-2003

Título (54): DERIVADOS DE LA BENZAMIDA UTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/166

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

GB

GB

(32) Fecha

05-04-2002

21-12-2002

(31) Número de Solicitud

0207863.2

0229930.3

9 Comprobante de pago No. 04-66.791

Fecha 29-09-2004

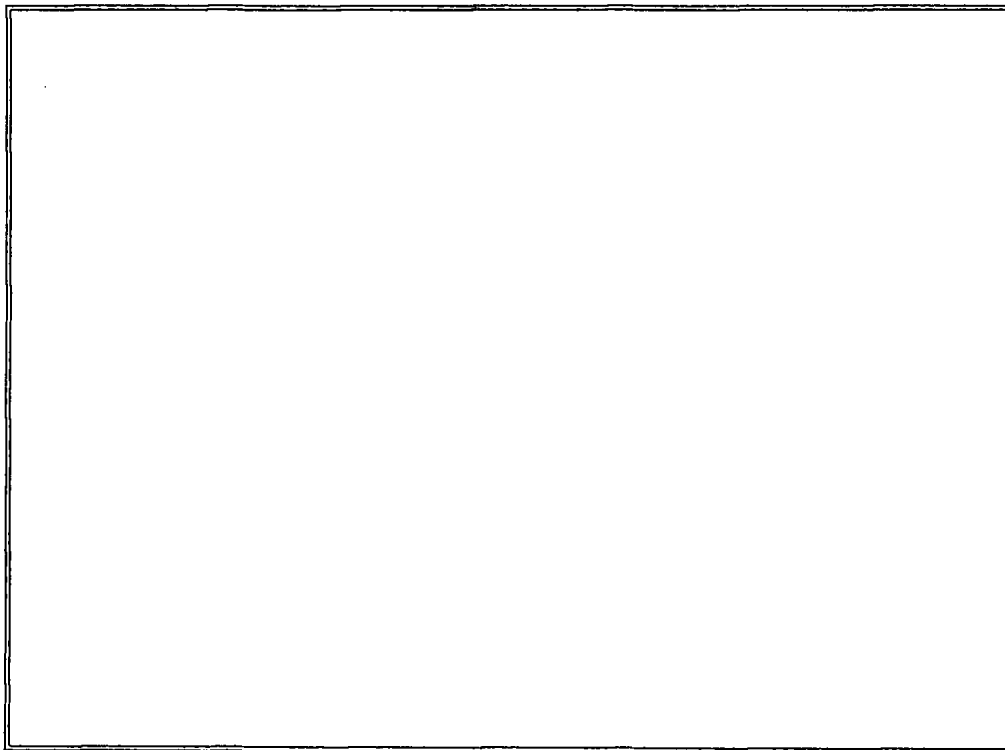
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredita 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.

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04097165 00000000 Folios: 171
Fecha (AMB): 2004-09-29 16:40:06
MIT : 000176089 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 66,791
FECHA : AGOSTO 24 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12685625	24/08/2004	4,220,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/G803/01442 MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

TITULO DERIVADOS DE LA BENZAMIDA UTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA

CLASIFICACION A61K 31/166

EXPEDIENTE No. 04-09165

FECHA DE SOLICITUD 2004-09-29 ROLLO MICROFILM ☐

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

PRORROGA ☐ CAMBIO DE NOMBRE ☐

TRASPASO A ☐

INVENTOR (ES) ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES, CRAIG ANTHONY ROBERTS, MICHAEL JAMES WARING

OTROS ☐

5

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 October 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/087057 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 213/56, 215/12, 237/08, 307/54, 277/30, 239/26, 239/42, 495/04, A61K 31/435, 31/495, A61P 35/00, C07D 277/24, 409/04, 213/74, 487/04, 241/20, 251/18, 211/34, 401/04, 403/12, 405/06, 401/06, 417/06, 295/14

SK10 4TG (GB). WARING, Michael, James [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB03/01442

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

(22) International Filing Date: 2 April 2003 (02.04.2003)

(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, 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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0207863.2 5 April 2002 (05.04.2002) GB
0229930.3 21 December 2002 (21.12.2002) GB

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

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

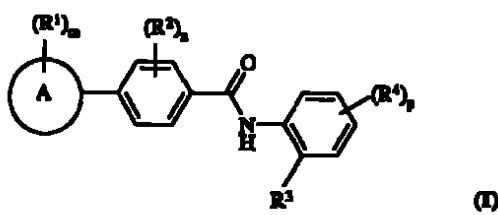
(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): STOKES, Elaine, Sophie, Elizabeth [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). ROBERTS, Craig, Anthony [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire

Published:
— with international search report

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

(54) Title: BENZAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention concerns a compound of the formula (I) wherein Ring A is heterocyclyl; m is 0-4 and each R¹ is a group such as hydroxy, halo, trifluoromethyl and cyano; R² is halo and n is 0-2; and each R⁴ is a group such as hydroxy, halo, trifluoromethyl and cyano; p is 0-4; and R³ is amino or hydroxy; or pharmaceutically-acceptable salts or *in-vivo*-hydrolyzable 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 03/087057 A1

BENZAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

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.

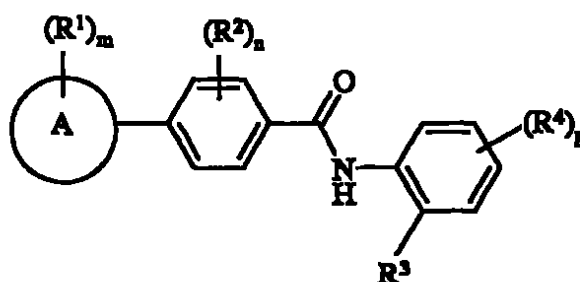
In the eukaryotic cell, DNA is compacted to prevent transcription factor accessibility.
15 When the cell is activated this compact DNA is made available to DNA-binding proteins, thereby allowing the induction of gene transcription (Beato, M., *J. Med. Chem.*, 74, 711-724 (1996); Wolffe, A. P., *Nature*, 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 termini 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 (Finnin *et al.*, *Nature*, 401, 188-193 (1999)).

5 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)

10 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 K;

R^1 is a substituent on carbon and is 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, 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 (B-E-); wherein R^1 , including group (B-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

W is 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, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ sulphamoyl, or a group (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more Y;

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

- 5 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, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl, phenylsulphonyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl or
 10 (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 hydrogen or C₁₋₆alkyl;

- Q is 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, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, 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, aryl C₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkoxy, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl, (heterocyclic group)C₁₋₆alkoxy, or a group (B"-E"-); wherein Q,
 15 including group (B"-E"-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

- B, B' and B'' are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl, phenyl or phenylC₁₋₆alkyl; wherein B, B' and B'' may be optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said heterocyclic group contains an
 25 -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

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 C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2;

- 30 D 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,

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;

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

5 R² is halo;

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,
 carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₃alkoxy,

10 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)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₃alkyl)₂sulphamoyl;

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;

15 with the proviso that said compound is not

N-(2-amino-6-hydroxyphenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide;

N-(2-amino-6-methylphenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-(1-*t*-butoxycarbonylhomopiperazin-4-yl)benzamide; or

N-(2-aminophenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide.

20 According to a further aspect of the present invention, there is provided a compound of
 the formula (I) wherein:

Ring A is a heterocyclyl;

R¹ is halo, nitro, cyano, hydroxy, 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, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl
 or a group (B-E-); wherein,

B is selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl,

30 C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, phenyl, heterocyclyl, phenylC₁₋₆alkyl or heterocyclylC₁₋₆alkyl;
 wherein B may be optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said

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

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

D is 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, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,
10 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;

G is selected from C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

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

R² is halo;

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

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

25 or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof; with the proviso that said compound is not N-(2-amino-6-hydroxyphenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)lbenzamide; N-(2-amino-6-methylphenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)lbenzamide; N-(2-aminophenyl)-4-(1-*t*-butoxycarbonylhomopiperazin-4-yl)lbenzamide; or N-(2-aminophenyl)-4-
30 (1-methylhomopiperazin-4-yl)lbenzamide.

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,

78

pentyl, hexyl, heptyl, and *t*-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 ring containing 3-12 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or
10 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 or a 8-10 membered bicyclic ring which may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, wherein a
15 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, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, piperazinyl, thiomorpholinyl, 1,3-dioxolanyl, homopiperazinyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, thieno[3,2d]pyrimidinyl, 1,3,5-triazinyl, purinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indazolyl, quinazolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, benzotriazolyl, pyrrolothienyl, imidazothienyl, isoxazolyl, imidazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, pyranyl, indolyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridyl,-
20 quinolyl, quinoxalinyl, and 1-isoquinolinyl.

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, wherein a CH₂ group can optionally be replaced by a C(O), and wherein a ring sulphur atom
30 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

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-triazolinyl, oxazolidinyl, 2-oxazolidonyl, 5,6-dihydro-uracilyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2-azabicyclo[2.2.1]heptyl, morpholinyl, 2-oxotetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, tetrahydropyranyl, 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, tetrahydroisoquinolinyl, imidazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, indazolyl, quinazoliny, cinnolinyl, phthalazinyl, quinoxaliny, naphthyridinyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, pyranyl, indolyl, isoindolyl, pyrimidinyl, thiazolyl, pyrazolyl, 3-pyrrolinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyridinyl, pyridonyl, 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 and propoxy. Examples of "C₁₋₆alkanoylamino" and C₁₋₆alkanoylamino include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_n wherein a is 0 to 2" include C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkylS(O)_n, 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-C₁₋₆alkylamino" and N-(C₁₋₆alkyl)amino include methylamino and ethylamino. 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" are C₂₋₆alkenyl and C₂₋₆alkenyl, and include vinyl, allyl, and 1-propenyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" and "N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" are N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, N-(methyl)sulphamoyl and N-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "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,

9

methyaminocarbonyl, and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N,N*-(*C*₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" and "*N,N*-(*C*₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" are *N,N*-(*C*₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(*C*₁₋₂alkyl)₂carbamoyl, dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl. Examples of "(heterocyclic group)*C*₁₋₆alkyl" include piperidin-1-ylmethyl, piperidin-1-ylethyl, piperidin-1-ylpropyl, pyridylmethyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethyl and 2-pyrimidin-2-ylethyl. Examples of "(heterocyclic group)*C*₁₋₆alkoxy" include (heterocyclic group)methoxy, (heterocyclic group)ethoxy and (heterocyclic group)propoxy. Examples of "aryl*C*₁₋₆alkyl" include benzyl, 2-phenylethyl, 2-phenylpropyl and 3-phenylpropyl. Examples of "aryloxy" include phenoxy and naphthyloxy. Examples of "*C*₃₋₆cycloalkyl" include cyclopropyl and cyclohexyl.

10 Examples of "*C*₃₋₆cycloalkyl*C*₁₋₆alkyl" include cyclopropylmethyl and 2-cyclohexylpropyl. Examples of "*C*₁₋₆alkoxycarbonylamino" include methoxycarbonylamino and *t*-butoxycarbonylamino.

Within this specification composite terms are used to describe groups comprising more than one functionality such as aryl*C*₁₋₆alkyl. Such terms are to be interpreted as is understood by a person skilled in the art. For example aryl*C*₁₋₆alkyl comprises *C*₁₋₆alkyl substituted by aryl and such a group includes benzyl, 2-phenylethyl, 2-phenylpropyl and 3-phenylpropyl.

15

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.

20

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

25

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 *C*₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl,

30

C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₆cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolan-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolan-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be
5 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
10 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkamoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxy carbonyl (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
15 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
20 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, R¹, R², R³, R⁴, m, n and p are as follows. Such values may
25 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, pyradazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, purinyl, triazinyl, oxazolyl, pyrazolyl, or furanyl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety
30 that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K.

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

5 Ring A is a pyridyl, quinolyl, pyrimidyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyradazinyl, pyrazinyl, thiazyl or furanyl.

Ring A is a pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, quinoline-8-yl, pyradizin-2-yl, furan-3-yl, morpholinyl, thiazol-2-yl, pyrimidin-6-yl, piperidin-4-yl or piperazin-4-yl.

Ring A is pyridin-4-yl, pyridin-3-yl, quinoline-8-yl, piperidin-4-yl or piperazin-4-yl.

10 R^1 is a substituent on carbon and is selected from halo, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl, or a group (B-E-); wherein R^1 , including group (B-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

15 W is hydroxy, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino or a group (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more Y;

Y and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino or C_{1-6} alkanoylamino;

20 G, J and K are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkanoyl, 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 hydrogen or C_{1-6} alkyl;

25 Q is cyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyloxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, aryl, aryloxy or a group (B''-E''-); wherein Q, including group (B''-E''-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

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

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

$-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{SO}_2-$; 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;

D and F are independently selected from halo, C_{1-6} alkoxy or N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino.

R^1 is a substituent on carbon and is selected from fluoro, chloro, amino, methyl, ethyl, 5 propyl, methoxy, N -methylamino, N -ethylamino, N -propylamino, N -butylamino, phenyl, naphthylethyl, piperizin-1-yl, piperdin-1-yl, piperdin-4-yl, 2-(thiomethyl)-pyrimidin-4-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, tetrahydropyran-2-ylmethyl, 1,2,5-thiadiazol-3-ylethyl, piperdin-1-ylmethyl, pyridin-2-ylmethyl, or a group (B-E); wherein R^1 , including group (B-E), may be optionally substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group 10 contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

W is hydroxy, methyl, ethyl, ethoxy, N,N -(diethyl)amino, N,N -(dibutyl)amino, or a group (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more Y;

Y and Z are independently selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano hydroxy, 15 methoxy, N,N -(dimethyl)amino or methylcarbonylamino;

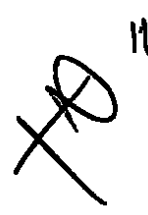
G, I and K are independently selected from methyl, ethyl, propyl, pentyl, 2-methylbutyl, butyl, acetyl, benzyl, 3-(pyrrol-1-yl)propyl or pyrrolidin-2-one-(5S)-methyl; wherein G, I and K may be optionally substituted on carbon by one or more Q; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted 20 by hydrogen or methyl;

Q is cyano, hydroxy, methoxy, ethoxy, methylcarbonyloxy, methoxycarbonyl, t -butoxycarbonylamino, phenyl or a group (B''-E''); wherein Q, including group (B''-E''), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

B, B' and B'' are independently selected from methyl, ethyl, propyl, cyclohexyl, 25 phenyl, benzyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-morpholinopropyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 2-piperidin-1-ylethyl, 3-piperidin-1-ylpropyl, pyridin-3-ylmethyl or imidazol-1-ylpropyl; wherein B, B' and B'' may be optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a 30 group selected from G;

E, E' and E'' are independently selected from $-\text{N}(\text{R}^a)-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{C}(\text{O})\text{O}-$; wherein R^a is hydrogen or methyl optionally substituted by one or more F;

D and F are independently selected from fluoro, methoxy or ethoxy.

11


R^1 is fluoro, chloro, amino, methyl, methoxy, 3-morpholin-4-ylpropylamino, (3-morpholin-4-yl)ethylamino, acetyl, benzyl, methoxycarbonylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-morpholinopropoxy, *N*-(2-fluorophenyl)propanamide, 4-(diethylamino)phenylcarbonylmethyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propylamino, 2-piperidin-1-ylethylamino, 2-[*N,N*-(diethyl)amino]ethylamino, pyridin-3-ylmethylamino, 3-piperidin-1-ylpropylamino, imidazol-1-ylpropylamino, 3-methoxypropylamino, 3-morpholinopropylamino, piperazin-1-yl, *N*-ethylamino, 4-methylpiperazin-1-yl, 1-(3-phenoxy)propyl, 1-(3-cyanophenyl)methyl, 1-(4-cyanophenyl)methyl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, 1-(3-benzyloxy)propyl, 3-methoxybenzyl, 2,3-dihydroxypropyl, 2-(methoxycarbonyloxy)ethyl, 3-(pyrrol-1-yl)propyl, 1-[3-(2-methoxyethoxy)]propyl, 2-(4-acetamidophenoxy)ethyl, 2-(*t*-butoxycarbonylamino)ethyl, 2-(*t*-butoxycarbonylamino)propyl, 2-[(2-methoxyphenyl)oxy]ethyl, (1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)acetyl, 2-[*N*-(2-fluorophenyl)ylacetamide]ethyl, methoxycarbonylmethyl, 2-(ethoxy)ethyl, 4-methylpent-3-enyl, tetrahydropyran-2-ylmethyl, 1-(2*S*)-2-methylbutyl, 4-(benzyloxy)butyl, 2-[4-(nitro)phenoxy]ethyl, 2-[*N,N*-(diethyl)amino]ethylamino, 3-[(*N*-methyl-*N*-phenyl)amino]propylamino, *N*-3-[2-(dimethylamino)ethoxy]propylamino, 2-[4-(acetamido)phenoxy]ethyl, 2-[4-(hydroxyphenoxy)]ethyl, 1,2,5-thiadiazol-3-ylethyl, piperidin-1-ylmethyl, 2-[4-(chloro)phenoxy]ethyl, pyrrolidin-2-one-(5*S*)-methyl, phenylaminocarbonyloxymethyl, cyclohexylaminocarbonyloxymethyl, 2-(thiomethyl)-pyrimidin-4-yl or pyridin-2-ylmethyl.

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.

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

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

m is 0 or 1.

m is 0.

m is 1.

R^2 is halo.

R^2 is fluoro or chloro.

R^2 is fluoro.

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

n is 0 or 1.

n is 0.

n is 1.

5 R^3 is amino or hydroxy.

R^3 is amino.

R^3 is hydroxy.

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

10 R^4 is halo, cyano, trifluoromethyl or trifluoromethoxy.

R^4 is halo.

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

p is 0 or 1.

p is 0.

15 p is 1.

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

Ring A is a pyridyl, quinolyl, indolyl, pyrimidinyl, morpholiny, piperidinyl, piperazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, putinyl, triazinyl, oxazolyl, pyrazolyl, or furanyl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety
20 that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;

R^1 is a substituent on carbon and is selected from halo, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, aryl, aryloxy, aryl(C_{1-6} alkyl), heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl, or a group (B-E-); wherein R^1 , including group (B-E-), may be optionally
25 substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

W is hydroxy, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino or a group (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more Y;

30 Y and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino or C_{1-6} alkanoylamino;

G, J and K are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkanoyl, aryl, aryl(C_{1-6} alkyl) or (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl; wherein G, J and K may be optionally

12

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 hydrogen or C₁₋₆alkyl;

Q is cyano, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyloxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, aryl, aryloxy or a group (B"-E"-); wherein Q, including group
5 (B"-E"-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

B, B' and B" are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl, phenyl or phenylC₁₋₆alkyl; wherein B, B' and B" may be optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said heterocyclic group contains an
10 -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

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 C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2;

15 D and F are independently selected from halo, C₁₋₆alkoxy or N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino; 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;

R³ is amino or hydroxy;

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

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.

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

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

R¹ is a substituent on carbon and is selected from fluoro, chloro, amino, methyl, ethyl, propyl, methoxy, N-methylamino, N-ethylamino, N-propylamino, N-butylamino, phenyl,

naphthylethyl, piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, 2-(thiomethyl)-pyrimidin-4-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, tetrahydropyran-2-ylmethyl, 1,2,5-thiadiazol-3-ylethyl, piperidin-1-ylmethyl, pyridin-2-ylmethyl, or a group (B-E-); wherein R^1 , including group (B-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group
 5 contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

W is hydroxy, methyl, ethyl, ethoxy, *N,N*-(diethyl)amino, *N,N*-(dibutyl)amino, or a group (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more Y;

Y and Z are independently selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, hydroxy;
 10 methoxy, *N,N*-(dimethyl)amino or methylcarbonylamino;

G, J and K are independently selected from methyl, ethyl, propyl, pentyl, 2-methylbutyl, butyl, acetyl, benzyl, 3-(pyrrol-1-yl)propyl or pyrrolidin-2-one-(5S)-methyl; 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
 15 by hydrogen or methyl;

Q is cyano, hydroxy, methoxy, ethoxy, methylcarbonyloxy, methoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonylamino, phenyl or a group (B''-E''-); wherein Q, including group (B''-E''-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

B, B' and B'' are independently selected from methyl, ethyl, propyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-morpholinopropyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 2-piperidin-1-ylethyl, 3-piperidin-1-ylpropyl, pyridin-3-ylmethyl or imidazol-1-ylpropyl; wherein B, B' and B'' may be optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a
 25 group selected from G;

E, E' and E'' are independently selected from -N(R^a)-, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, -N(R^a)C(O)O-; wherein R^a is hydrogen or methyl optionally substituted by one or more F;

D and F are independently selected from fluoro, methoxy or ethoxy;

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

30 R^2 is fluoro;

n is 0 or 1;

R^3 is amino;

R^4 is halo;

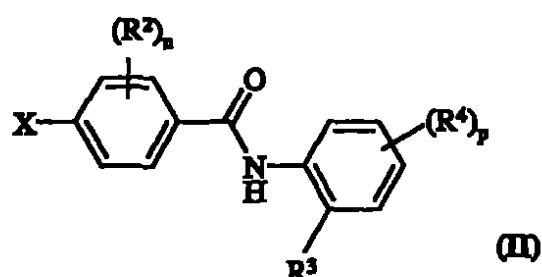
p is 0, 1 or 2, wherein the values of R^4 may be the same or different;
or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof.

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
5 amide thereof.

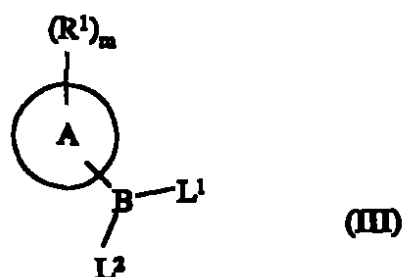
In another aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I) or a or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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
10 which process (wherein Ring A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n and p are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

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



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

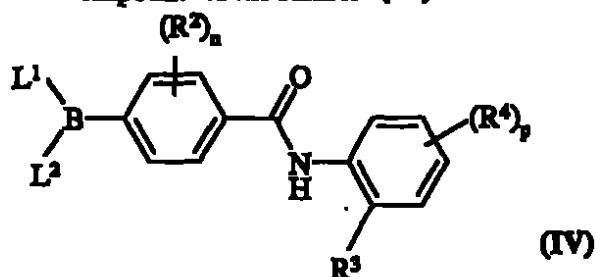


wherein L^1 and L^2 are ligands;

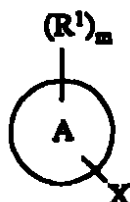
20

25

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

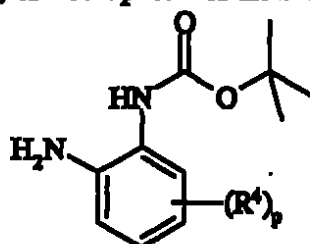


wherein L^1 and L^2 are ligands, with a compound of the formula (V)

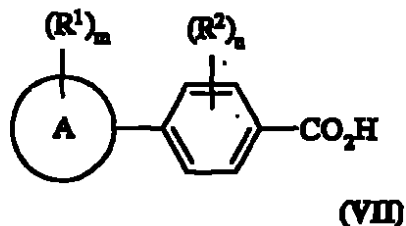


wherein X is a reactive group; or

(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)



with a compound of the formula (VII)



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.

A suitable base for process (a), (b) or (c) is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 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.

A suitable reactive group X is, for example, a halo, 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 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 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, (1-4C)alkoxy or (1-6C)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-(2-4C)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;

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 halo group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to 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.

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

15

primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

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

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

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

Biological Assays

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.

25 (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
5 determining the concentration of inhibitor producing fifty percent decrease in the maximal signal (no inhibitor control).

(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
10 affinity purified using Anti-FLAG M2 agarose from SIGMA (A2220).

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 MgCl₂) 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
15 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. IC₅₀ values for HDAC enzyme inhibitors were
20 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
25 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
30 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/ml) (Molecular Probes #H3570) in TBS 1% Bovine serum albumin (Sigma #B6917) for one hour. Unbound antibody

16

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.

EC₅₀ 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) and (b):-

Test (a):- IC₅₀ in the range, for example, < 50.0 μ M;

Test (b):- IC₅₀ in the range, for example, < 2.5 μ M;

Test (c):- EC₅₀ in the range, for example, < 9.0 μ M;

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

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 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 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 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.

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 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 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

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 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 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 provided 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, Ewings tumour, neuroblastoma, kaposi 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.

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
5 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
10 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,
15 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
20 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
25 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
30 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

7/18

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 antiestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogesterone, 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);

- 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, thiotepa); antimitotic 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.

- For the benefit of the reader, where a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or the use of a compound of formula (I) as a medicament, or the use of a compound of formula (I) in a method of treatment, or the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament, or the use of a compound of formula (I) in the
- 25 treatment of cancer, is described herein, it is to be understood that here, the definition of the compound of formula (I) includes the compounds N-(2-amino-6-hydroxyphenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide;
- N-(2-amino-6-methylphenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide;
- N-(2-aminophenyl)-4-(1-*t*-butoxycarbonylhomopiperazin-4-yl)benzamide; and N-(2-
- 30 aminophenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide.

19
X

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 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 phase silica, for example on a Dynamax C-18 60Å preparative reversed-phase column;

(iv) yields, where present, are not necessarily the maximum attainable;

(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

Example 1**N-(2-Aminophenyl)-4-pyridin-4-ylbenzamide**

N-(2-t-Butoxycarbonylaminophenyl)-4-pyridin-4-ylbenzamide (Method 1; 100 mg, 0.26 mmol), 1,4-dioxane (2 ml) and a 4M solution of hydrogen chloride in dioxane (2 ml) were stirred at ambient temperature for approximately 20 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with iso-hexane and diethyl ether and dried *in vacuo* to give the title compound as its hydrochloride (43 mg, 46%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 7.31 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.40 (d, 2H), 8.96 (d, 2H), 10.62 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 290.

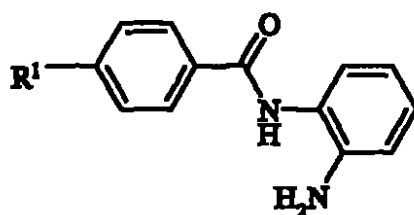
10

Example 2

Using an analogous procedure to that described in Example 1, the appropriate N-(2-t-butoxycarbonylaminophenyl)-benzamide starting material was reacted to give the compounds described in Table 1. Unless otherwise stated, each compound was obtained as its hydrochloride salt.

15

Table 1



Note	R^1	Analytical Data	SM
1	quinolin-8-yl	<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO- d_6) 7.37 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 9.04 (dd, 1H), 10.75 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : $M+H^+$ 340.	Meth 2
2	pyridin-3-yl	<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO- d_6) 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.27 (d, 2H),	Meth 3

1720

Note	R ¹	Analytical Data	SM
		8.72 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.60 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 290.	
3	pyridin-2-yl Formic acid salt	<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆): 6.63 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.22 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 290.	Meth 4
4	6-(methoxy)-1,2-pyrazin-3-yl	<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆) 4.09 (s, 3H), 7.32 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 8.24 (m, 5H), 10.46 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 321.	Meth 5
5	furan-3-yl	<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆) 7.09 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.83 (d, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 279.	Meth 6
6	2-methylpyridin-4-yl	<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆) 2.82 (s, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.31 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.51 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 304.	Meth 7
7	2-fluoropyridin-4-yl	<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆) 7.26-7.33 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 10.50 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 308.	Meth 8

8	thiazol-2-yl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO- d_6) 7.39 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 10.77 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 296.	Meth 9
9	2-amino-pyrimidin-6-yl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO- d_6) 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.30 (m, 4H), 8.51 (d, 1H), 10.64 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 306.	Meth 10
10	pyrimidin-6-yl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO- d_6) 7.33 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 8.25 (m, 3H), 8.40 (d, 2H), 8.95 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.52 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 291.	Meth 11
11	2-chloro-pyrimidin-6-yl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO- d_6) 7.39 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.39 (d, 2H), 8.93 (d, 1H), 10.72 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 325.	Meth 12

Example 3**N-(2-Aminophenyl)-4-morpholinobenzamide**

- 5 A solution of 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 17; 104 mg, 0.5 mmol) in DMF (1.6 ml) was added to 4-morpholinobenzoic acid (149 mg, 0.5 mmol) followed by 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 18, 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 partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, then washed with water, brine and dried over sodium sulfate then filtered. The organic extracts were concentrated by half and a 4M solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (1 ml) added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for a further 64 hours and the resultant precipitate was collected by filtration. This solid was purified by preparative mass triggered HPLC, eluting with an increasing gradient of acetonitrile in water (which contains 5% (v/v) of a 1% (v/v) solution of formic acid in
- 10
- 15

21
20

methanol) to afford the title compound (17 mg, 12%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 3.25 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.31 (brs, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 298.

5 Example 4

N-(2-Aminophenyl)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide

N-(2-Aminophenyl)-4-piperidin-4-ylbenzamide (Example 5, 48 mg, 0.16 mmol) was stirred and dissolved in anhydrous DMF (2 ml) at ambient temperature. Potassium carbonate (23 mg, 0.16 mmol) was added followed by iodomethane (0.01 ml, 0.16 mmol) and the
10 mixture stirred for 3 hours. The reaction mixture was diluted with water (20 ml) and extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed once with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated to give the title compound as a colourless solid (16 mg, 32%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.70 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 4.84 (b, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m,
15 1H), 7.16 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 9.54 (b, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 310.

Example 5

N-(2-Aminophenyl)-4-piperidin-4-ylbenzamide

A 4M solution of hydrogen chloride in dioxane (5 ml, 20 mmol) was added to a stirred
20 solution of N-(2-t-butoxycarbonylamino phenyl)-4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)benzamide (Method 15, 693 mg, 1.40 mmol) in 1,4-dioxane (5 ml) and the mixture stirred at ambient temperature for 18 hours. The resultant precipitate was filtered and washed with diethyl ether. The resultant solid was dissolved in water and basified to pH 12 with 2M solution of aqueous sodium hydroxide. The resultant precipitate was filtered, washed with
25 water and dried *in vacuo* to give the title compound (338 mg, 82%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.52 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 4.84 (br, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.53 (br, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 296.

Example 6**N-(2-Aminophenyl)-4-(1-methylpiperazin-4-yl)benzamide**

N-(2-t-Butoxycarbonylaminophenyl)-4-(1-methylpiperazin-4-yl)benzamide (Method 16, 196 mg, 0.48 mmol) was dissolved in a 1M solution of hydrogen chloride in diethyl ether (7.2 ml, 7.2 mmol) and stirred at ambient temperature for 24 hours. The resultant precipitate was collected by filtration and washed with diethyl ether. To the solid was added a 2M solution of aqueous sodium hydroxide (5 ml) and the mixture extracted with ethyl acetate. The organic extract was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford the title compound as a colourless solid (16 mg, 11%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.36 (s, 3H), 2.57 (t, 4H), 3.33 (t, 4H), 3.88 (br, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.91 (d, 2H) 7.06 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (m, 2H); Mass Spectrum: M+H⁺ 311.

Example 7**N-(2-Aminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminopropyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide**

N-(2-Aminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminopropyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide trihydrochloride (Method 19, 28 mg, 0.052 mmol) was dissolved in water (2 ml) and basified to pH 10 by the of addition of 28% aqueous ammonium hydroxide solution (2 drops). The resultant precipitate was collected by filtration and dried under vacuum at 40°C overnight to afford the title compound as a yellow solid (9 mg, 40%); NMR (DMSO-d₆): 1.75 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.41 (brm, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 433.

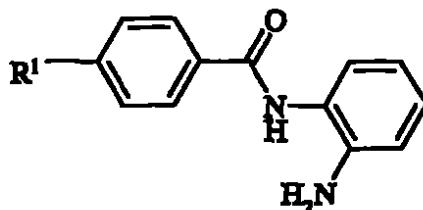
Example 8**N-(2-Aminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminoethyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide**

N-(2-Aminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminoethyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide trihydrochloride (Method 24, 22 mg, 0.042 mmol) was reacted in an analogous manner to that described for Example 7 to afford the title compound as a pale yellow solid (12 mg, 68%); NMR (DMSO-d₆): 2.45 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 419.

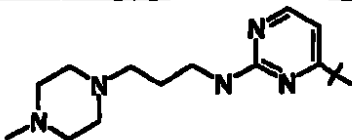
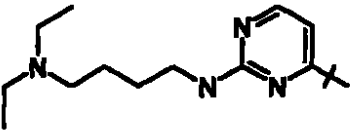
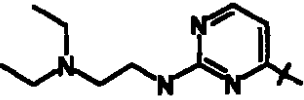
22

Example 9

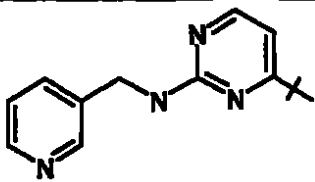
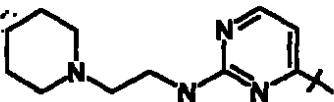
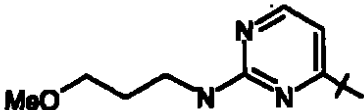
Using an analogous procedure to that described in Example 1, the appropriate N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)benzamide starting material was reacted to give the compounds described in Table 2. Unless otherwise stated, each compound was obtained as its
5 hydrochloride salt.

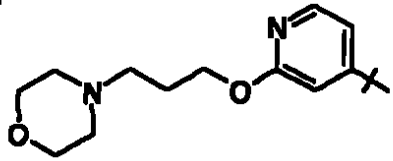
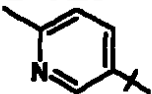
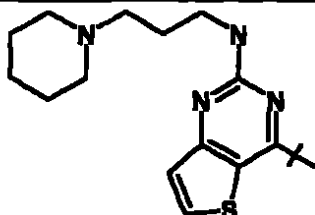
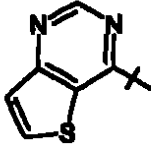
Table 2

Note	R¹	Analytical Data	SM
1		<u>NMR Spectrum: (DMSO-d₆)</u> 1.39 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.41 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.48 (d, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.61 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 431.	Meth 29
2		<u>NMR Spectrum: (DMSO-d₆)</u> 2.17 (qn, 2H) 3.42 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.75 (brn, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.26 (s, 4H), 8.45 (d, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 414.	Meth 30

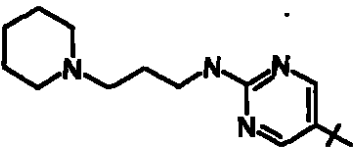
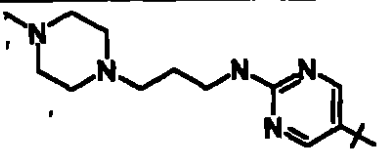
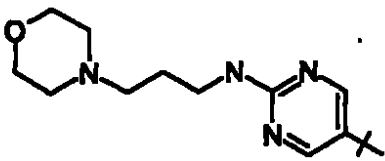
3		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 2.08 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.49 (brm, 6H), 3.69 (brm, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.74 (brm, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.32 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 10.58 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 446.	Meth 31
4		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.22 (t, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 3.08 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.98 (bra, 1H), 8.30 (m, 4H), 8.48 (d, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.64 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 433.	Meth 32
5		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.25 (t, 6H), 3.22 (qn, 4H), 3.30 (q, 2H), 3.80 (brm, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.61 (bra, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 10.14 (bra, 1H), 10.57 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 405.	Meth 33

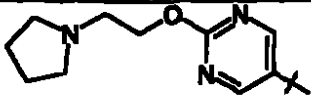
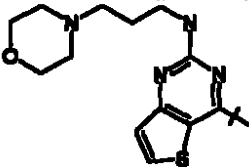
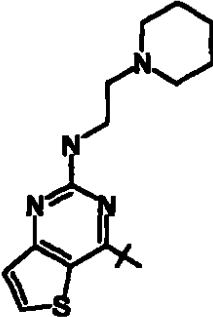
22²³

6		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 4.82 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.42 (s, 4H), 8.48 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.62 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 397.	Meth 34
7		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.41 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (brs, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.93 (brs, 1H), 10.51 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 417.	Meth 35
8		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.86 (qn, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.50 (brm, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 378.	Meth 36

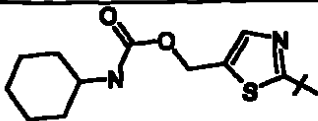
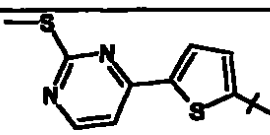
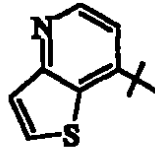
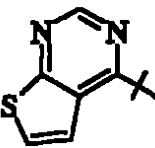
9		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d_6) 2.25 (m, 2H) 3.08 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 10.67 (s, 1H), 11.26 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 433.	Meth 37
10		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d_6) 2.76 (s, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.75 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 304.	Meth 38
11		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d_6) 1.36 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 5H) 2.05 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 7.36 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.78 (bra, 1H) 10.59 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 487.	Meth 39
12		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d_6) 7.39 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.77 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 347.	Meth 40

24
2

13		<u>NMR Spectrum</u> (DMSO- d_6): 1.39 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.81 (s, 2H), 10.17 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : $M+H^+$ 431.	Meth 41
14		<u>NMR Spectrum</u> (DMSO- d_6): 2.03 (m, 2H), 2.82 (t, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.45 (m, 6H), 3.67 (m, 4H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.81 (s, 2H), 10.60 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : $M+H^+$ 446.	Meth 42
15		<u>NMR Spectrum</u> (DMSO- d_6): 2.00 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.82 (s, 2H), 10.46 (s, 1H), 10.82 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : $M+H^+$ 433.	Meth 43

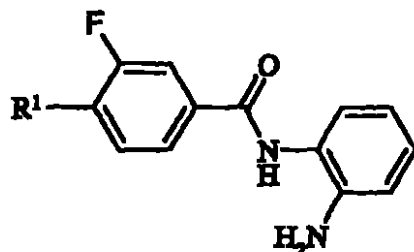
16		<u>NMR Spectrum</u> (DMSO-d_6): 1.91 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.75 (t, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 9.11 (s, 2H), 10.60 (s, 1H), 10.80 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u>: $M+H^+$ 404.	Meth 45
17		<u>NMR Spectrum</u>: 2.10 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.43 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.37 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 10.75, (s, 1H), 11.10 (brs, 1H); <u>Mass Spectrum</u>: $M+H^+$ 489.	Meth 65
18		<u>NMR Spectrum</u>: (DMSO-d_6) 1.41 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.32 (q, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.63 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u>: $M+H^+$ 474.	Meth 66

25

19		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆): 1.20 (m, 5H), 1.54 (d, 1H), 1.69 (d, 2H), 1.78 (d, 2H), 3.30 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 10.66 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 451.	Meth 67
20		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆): 2.59 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 419	Meth 68
21		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆) 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 8.67 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 10.88 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 346.	Meth 74
22		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆) 7.37 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 9.21 (s, 1H), 10.73 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 347.	Meth 75

Example 10

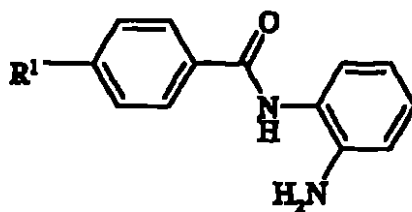
Using an analogous procedure to that described in Example 1, the appropriate N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)benzamide starting material was reacted to give the compounds described in Table 3. Unless otherwise stated, each compound was obtained as its hydrochloride salt.

Table 3

1	3-pyridyl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆): 7.40 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.76 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 308.	Meth 44
---	-----------	---	---------

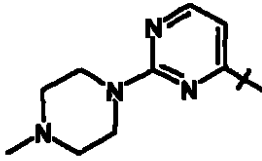
Example 11

Using an analogous procedure to that described in Example 7, the appropriate N-(2-aminophenyl)-benzamide hydrochloride salt starting material was reacted to give the compounds described in Table 4. Unless otherwise stated, each compound was obtained as its free base.

Table 4

26

Note	R ¹	Analytical Data	SM
1		<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆) 1.74 (m, 2H), 2.42 (brn, 4H), 3.34 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 6.62 (t, 2H), 6.81 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.09 (m, 3H), 9.72 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 432.	Meth 46
2		<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆) 3.92 (s, 3H), 5.00 (brs, 2H), 6.63 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.98 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.82 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 345.	Meth 47
3		<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆) 2.84 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 375.	Meth 48
4		<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆ @ 373K) 1.22 (t, 6H) 3.43 (qn, 4H), 4.72 (brs, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 9.44 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 378.	Meth 49

5		NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 2.26 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 389.	Meth 50
---	---	--	---------

Example 12**N-(2-aminophenyl)-4-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamide**

- 5 N-(2-t-butoxycarbonylaminophenyl)-4-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamide (Method 51, 271 mg, 0.54 mmol) was suspended in 1,4 dioxane (4 ml) and a 4M solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (4 ml) added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 hours. The resultant precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and air dried to yield the title compound as its
- 10 hydrochloride salt. The crude solid was purified using an Oasis MCX column, eluting with methanol/dichloromethane (0-100%) then 2M ammonia in methanol/methanol (0-20%) to give the title compound as its free base (119 mg, 56%); **NMR Spectrum:** (DMSO- d_6) 1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 9.78 (s, 1H); **Mass Spectrum:**
- 15 $M+H^+$ 402.

Example 13**N-(2-aminophenyl)-4-[2-((3-[2-(dimethylamino)ethoxy]propyl)amino)pyrimidin-4-yl]benzamide**

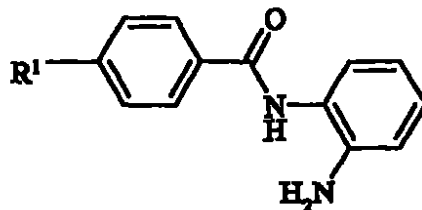
- 20 To a solution of dimethylaminoethoxypropylamine (2.02 mg, 12.5 μ mol) in N,N-dimethylacetamide (125 μ l), was added a solution of N-(2-aminophenyl)-4-[2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]benzamide (Method 62, 2.2 mg, 5 μ mol) in N,N-dimethylacetamide (100 μ l). The reaction mixture was heated to 50°C and agitated for a period of 16 hours, before being evaporated to dryness to give the title compound; **Mass**
- 25 **Spectrum:** $M+H^+$ 435.

27

Example 14

Using an analogous procedure to that described in Example 13, N-(2-aminophenyl)-4-[2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]benzamide (Method 62) was reacted with the appropriate amine to give the compounds described in Table 5.

5

Table 5

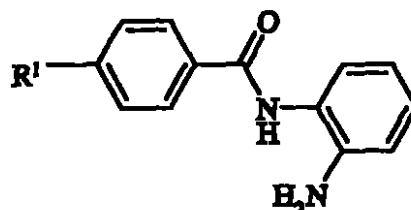
Note	R ¹	Analytical Data	SM
1		<u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 453.	CAS 53485- 07-7
2		<u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 461.	CAS 3529- 09-7

Example 15

Using an analogous procedure to that described in Example 5, the appropriate N-(2-aminophenyl)benzamide hydrochloride salt starting material was reacted to give the compounds described in Table 6. Unless otherwise stated, each compound was obtained as its free base.

15

Table 6



Note	R¹	Analytical Data	SM
1		NMR Spectrum: (DMSO-d ₆): 4.93 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.10 (m, 5H), 9.78 (s, 1H), 9.83 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H ⁺ 445	Meth 70

5 Example 16

N-(2-aminophenyl)-4-piperazin-1-ylbenzamide

To a solution of 4-(4-t-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)benzoic acid (1.0 g, 3.3 mmol) and 1-(t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 17, 0.68 g, 3.3 mmol) in DMF (10 ml) was added 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (1.1 g, 4.0 mmol) (Method 18). The mixture was stirred at ambient temperature for 20 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase was separated and the aqueous reextracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (eluting with 4:1-1:1 isohexane/ethyl acetate). The product was dissolved in 1,4-dioxane (2.5 ml) and treated with a 4M solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (2.5 ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 4 hours. The resulting solid was collected by filtration, treated with a 2M aqueous solution of sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate. The organic extract was dried over magnesium sulfate to afford the title compound as a colourless solid (176 mg, 92%); **NMR Spectrum:** (DMSO-d₆) 2.89 (t, 4H), 3.25 (t, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.66 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 9.48 (s, 1H); **Mass Spectrum:** M+H⁺ 297.

Example 17**(RS)-N-(2-aminophenyl)-4-piperidin-3-ylbenzamide**

To a solution of N-(2-t-butoxycarbonylaminophenyl)-4-pyridin-3-ylbenzamide (2.0 g, 5.1 mmol) (Method 3) in ethanol (20 ml) was added PtO₂ (200 mg) and the resulting mixture
5 was heated at 80°C under an atmosphere of hydrogen at 80 Bar for 16 hours. The mixture was allowed to cool and was filtered and evaporated to afford
(RS)-N-(2-t-butoxycarbonylaminophenyl)-4-piperidin-3-ylbenzamide (1.9 g, 94%).

To a solution of (RS)-N-(2-t-butoxycarbonylaminophenyl)-4-piperidin-3-ylbenzamide (1.0 g, 2.5 mmol) in 1,4-dioxane (9.5 ml) was added a solution of hydrogen chloride (4M in
10 1,4-dioxane, 9.5 ml, 38 mmol) and the mixture stirred at ambient temperature for 6 hours. The solid formed was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried *in vacuo*. It was treated with a 2M solution of aqueous sodium hydroxide and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated to afford the product as a colourless solid (0.73 g, 99%); NMR Spectrum:
15 (DMSO-d₆) 1.71 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 9.61 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 296.

Example 18**20 N-(2-aminophenyl)-4-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)benzamide dihydrochloride**

t-Butyl 4-[4-[(2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino)carbonyl]phenyl]-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Method 71, 62 mg, 0.13 mmol) was stirred and dissolved in 1,4-dioxane (0.4 ml) and a 4M solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (0.4 ml) added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours. The resultant precipitate
25 was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried *in vacuo* at 60°C to yield the title compound as an off white solid (34 mg, 89%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.70 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 6.33 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 9.27 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 294.

Example 19**N-(2-aminophenyl)-4-(1-{3-[(2-fluorophenyl)amino]-3-oxopropyl}piperidin-4-yl)benzamide**

N-(2-aminophenyl)-4-piperidine-4-ylbenzamide (Example 5, 162 mg, 0.55 mmol),
5 potassium carbonate (153 mg, 1.1 mmol) and (2-fluorophenyl)-3-bromopropionamide (149 mg, 0.61 mmol) in DMF (5 ml) were stirred at ambient temperature for approximately 20 hours. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (eluting with 0-25%
10 methanol/dichloromethane to afford the product as a colourless solid (76 mg, 30%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.92 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.64 (m, 2H) 2.72 (t, 2H), 3.19 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.44 (t, 1H), 11.39 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 461.

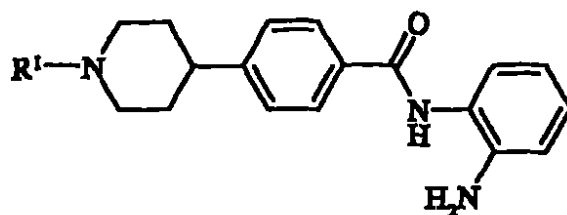
Example 20**4-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-N-(2-aminophenyl)benzamide**

N-(2-aminophenyl)-4-piperidin-4-ylbenzamide (Example 5, 30 mg, 0.10 mmol) was stirred and dissolved in N,N-dimethylacetamide (2 ml) and acetic anhydride (0.011 ml, 0.11 mmol) added. The reaction was stirred at ambient temperature for 1 hour and then partitioned
20 between water and ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with brine and dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound as a colourless solid (23 mg, 68%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.48 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.55
25 (s, 1H); Mass Spectrum : M+H⁺ 338.

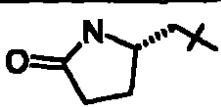
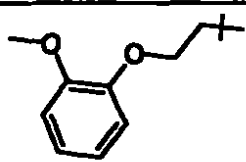
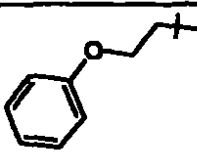
Example 21

Using an analogous procedure to that described in Example 19, N-(2-aminophenyl)-4-piperidin-4-ylbenzamide (Example 5) was reacted to give the compounds described in Table
30 7.

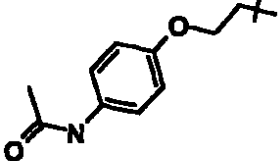
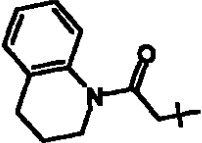
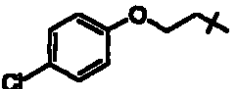
Table 7

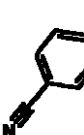
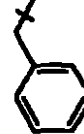
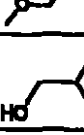
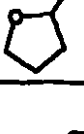


Note	R ¹	Analytical Data	SM
1		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.39 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 453.	
2		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.31 (m, 7H), 7.89 (d, 2H), 9.53 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 386.	

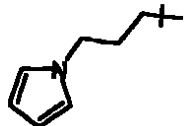
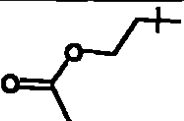
3		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆) 1.73 (m, 4H), 2.37 (m, 7H), 2.98 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.58 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 393.	
4		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆) 1.73 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.99 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 9.60 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 446.	
5		<u>NMR Spectrum:</u> (CDCl₃) 1.88 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.86 (d, 2H), 7.90 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 416.	

30
A

6		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆) 1.73 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.16 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.72 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.58 (s, 1H), 9.77 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 473.	CAS no 57011-90-2 Justus Liebigs Ann. Chem. 1899, 287. DE 85988
7		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆) 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 470.	Method 73
8		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d₆) 1.73 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 450.	

9		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO- d_6) 1.75 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.56 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 388.	
10		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 411	
11		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 411	
12		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 416	
13		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 439	
14		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 412	
15		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 370	
16		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 380	
17		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 444	

2031

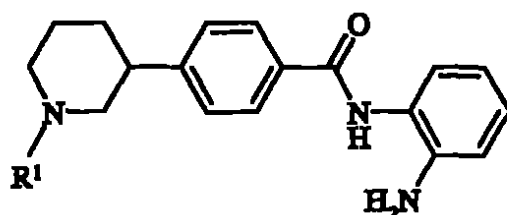
18		Mass Spectrum: $M+H^+$ 403	
19		Mass Spectrum: $M+H^+$ 382	

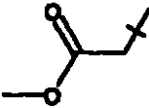
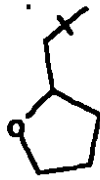
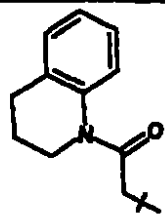
Example 22**N-(2-aminophenyl)-4-[1-(4-bromobenzoyl)piperidin-4-yl]benzamide**

To a solution of 4-bromobenzoic acid (1.0 g, 3.3 mmol) in DMF (5 ml) was added
 5 benzotriazolyloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (99 mg, 0.19 mmol) and
 the mixture stirred at ambient temperature for 30 minutes. N-(2-aminophenyl)-4-piperidin-4-
 ylbenzamide (Example 5, 50 mg, 0.17 mmol) was added and the mixture stirred for a further
 24 hours. The resulting solution was absorbed onto an SCX-2 column, washed with methanol
 (2 column volumes) and eluted with a 2M solution of ammonia in methanol (2 column
 10 volumes) to afford the product. This was purified by flash chromatography (eluting with 0-
 20% methanol/dichloromethane) to afford the title compound as a colourless solid (29 mg,
 18%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.70 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.31 (m, 2H),
 4.89 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.43 (d, 4H), 7.67 (d, 2H),
 7.93 (d, 2H), 9.60 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 478.

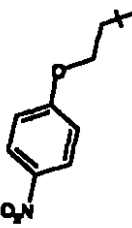
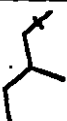
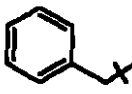
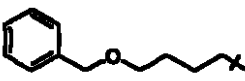
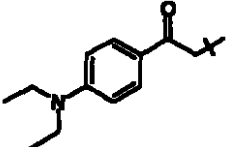
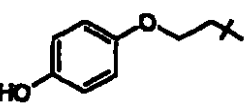
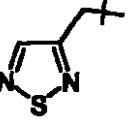
Example 23

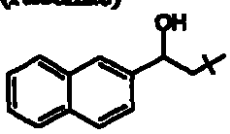
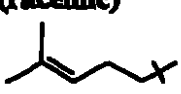
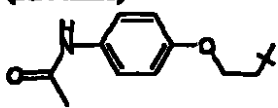
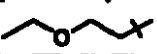
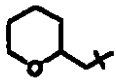
Using an analogous procedure to that described in Example 19,
 (RS)-N-(2-aminophenyl)-4-piperidin-3-ylbenzamide was reacted to give the compounds
 described in Table 8.

Table 8

Note	R ¹	Analytical Data	SM
1	(racemic) 	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.47 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 9.57 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 368.	
2	(racemic and 1:1 mixture of diastereomers) 	<u>NMR Spectrum:</u> (CDCl ₃) 1.42 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.39 (m, 3H), 2.93 (m, 4H), 3.67 and 3.99 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (d, 2H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 380.	
3		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.48 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.90 (t, 2H), 2.15 (t, 1H), 2.22 (t, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 469.	Method 73

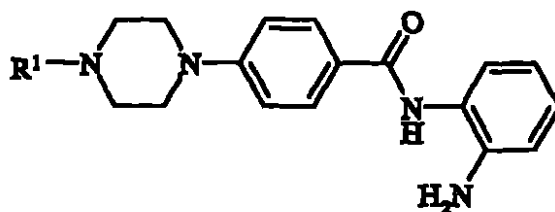
32
31

4	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 461	CAS no. 13288- 06-7 J. Prakt. Chem., 1881, 242
5		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 366	
6	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 386	
7	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 458	
8	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 485	
9	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 432	
10	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 394	CAS no. 53012- 70-7 J. Het. Chem. 1984, 1157

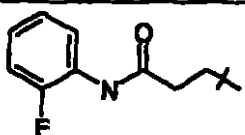
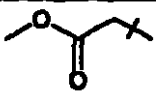
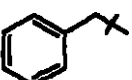
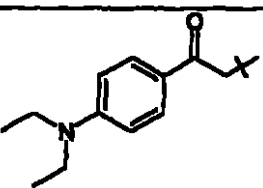
11	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 466	
12	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 378	
13	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 473	CAS no 57011- 90-2 Justus Liebig's Ann. Chem. 1899, 287 DE 85988
14	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 368	
15	(racemic) 	<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 394	

Example 24

Using an analogous procedure to that described in Example 19, N-(2-aminophenyl)-4-piperazin-1-ylbenzamide (Example 16) was reacted to give the compounds described in Table 9.

Table 9

33
22

Note	R ¹	Analytical Data	SM
1		<u>NMR Spectrum:</u> (CDCl ₃) 2.62 (t, 2H), 2.78 (m, 6H), 3.45 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.41 (t, 1H), 11.07 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 462.	
2		<u>NMR Spectrum:</u> (CDCl ₃) 2.74 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.71 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (d, 2H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 369.	
3		<u>NMR Spectrum:</u> (CDCl ₃) 2.61 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.81 (m, 4H), 6.91 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, 2H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 387.	
4		<u>NMR Spectrum:</u> (CDCl ₃) 1.21 (t, 6H), 2.77 (4H), 3.43 (m, 10H), 3.78 (s, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.93 (d, 2H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 486.	

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

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-4-pyridin-4-ylbenzamide

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-4-bromobenzamide (Method 14; 136 mg, 0.33 mmol), pyridine-4-boronic acid (48 mg, 0.39 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine) palladium (5 mg, 0.005 mmol), THF (2 ml) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (2 ml) were stirred at 55°C under an atmosphere of argon for 96 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated, to give the title compound (103 mg, 80%), which was used without further purification; Mass Spectrum: $M+H^+$ 390.

Method 2

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-4-quinolin-8-ylbenzamide

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-4-bromobenzamide (Method 14; 200 mg, 0.5 mmol), 8-quinoline boronic acid (104 mg, 0.6 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium (8 mg, 0.007 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 20 hours. The mixture was allowed to cool before being 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 column chromatography, eluting with methanol/dichloromethane (0-10%), to give the title compound (201 mg, 84%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6): 1.47 (s, 9H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (t, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.91 (s, 1H), Mass Spectrum: $M+H^+$: 440.

Method 3

N-(2-t-Butoxycarbonylaminophenyl)-4-pyridin-3-ylbenzamide

The title compound was prepared using an analogous procedure of Method 2 and used without further purification; Mass Spectrum: $M+H^+$ 390.

5

Method 4

N-(2-t-Butoxycarbonylaminophenyl)-4-pyridin-2-ylbenzamide

N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13; 132 mg, 0.3 mmol), 2-bromopyridine (40 mg, 0.25 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine)palladium (4 mg, 0.004 mmol), 1,2-dimethoxyethane (1.5 ml) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (1.5 ml) were stirred at 80-85°C under an atmosphere of argon for 24 hours. The mixture was allowed to cool before being partitioned between ethyl acetate and water. The organics were separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to yield the title compound (86 mg, 74%) which was used in the next reaction without further purification; Mass Spectrum: $M+H^+$ 390.

15

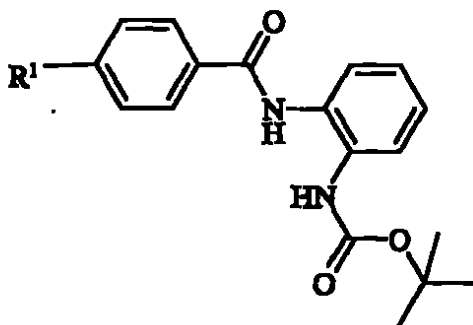
Method 5-12

Using an analogous procedure to that described in Method 4, the

20 N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide starting material was reacted with the appropriate bromo compound to give the compounds described in Table 10. Where required, the crude residues were purified by flash column chromatography, eluting with methanol/dichloromethane (1:10).

25

Table 10



Method	R ¹	Analytical Data	SM
5	6-(methoxy)-1,2-pyrazin-3-yl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.44 (s, 9H), 4.09 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.26 (d, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 421.	Meth 13
6	furan-3-yl	<u>Mass Spectrum:</u> (M+H ⁺ -tBu) 323.	Meth 13
7	2-methylpyridin-4-yl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.92 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 404.	Meth 13
8	2-fluoropyridin-4-yl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 7.20 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> (M+H ⁺ - Boc) 308.	Meth 13
9	thiazol-2-yl	<u>Mass Spectrum:</u> (M+H ⁺ - tBu) 340.	Meth 13
10	2-amino-pyrimidin-6-yl	<u>Mass Spectrum:</u> (M+Na ⁺) 428.	Meth 13
11	pyrimidin-6-yl	<u>Mass Spectrum:</u> (M+H ⁺ - tBu) 335.	Meth 13
12	2-chloro-pyrimidin-6-yl	<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.73 (br, 1H), 8.91 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> (M+H ⁺ - tBu) 369.	Meth 13

37635

Method 13

N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide

N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-4-bromobenzamide (Method 14; 3.0 g, 7.7 mmol) was added to a solution of bis-pinacolato diboron (2.3 g, 9.2 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium (II) chloride (157 mg, 0.19 mmol) and potassium acetate (2.3 g, 23 mmol) in DMF (48 ml) at 80°C under an atmosphere of argon for 20 hours. The mixture was allowed to cool and the solvent removed *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to give the title compound (3.9 g, quantitative), which was used without further purification; NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.14 (s, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.43 (s, 6H), 7.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H⁺-Boc) 383.

Method 14

N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-4-bromobenzamide

4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 18; 5.4 g, 19.4 mmol) was added to a solution of 4-bromobenzoic acid (3.5 g, 17.4 mmol) and 1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 17; 4.3 g, 20.9 mmol) in DMF (100 ml) and stirred at ambient temperature for 20 hours. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organics were washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate, water, 1M aqueous hydrochloric acid, water and brine, before being dried over magnesium sulfate. The organics were then evaporated to give the title compound (7.1 g, quantitative), which was used without further purification. NMR Spectrum: (DMSO-d₆): 1.45 (s, 9H), 7.18 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H⁺ - Boc) 291.

Method 15

N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)benzamide

1-(N-t-Butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 17, 3.1 g, 14.7 mmol) was added to a stirred solution of 4-(1-t-butoxycarbonylpiperidin-4-yl)benzoic acid (4.1 g, 13.4 mmol) in DMF (50 ml) and the mixture stirred at ambient temperature for 10 minutes. 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (Method 18, 4.45 g, 16.1

mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate (100 ml) and washed with water. The organics were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The resultant gum was purified by flash chromatography using 1% methanol/dichloromethane to give the
5 title compound as a foam (5.44 g, 82%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.79 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.60 (br, 1H), 9.74 (br, 1H), Mass Spectrum: ($M+H^+$ -Boc) 396.

Method 16

10 **N-(2-t-Butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(1-methylpiperazin-4-yl)benzamide**
4-(1-Methylpiperazin-4-yl)benzoic acid (250 mg, 1.13 mmol) and **1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene** (Method 17, 331 mg, 1.59 mmol) were dissolved in DMF (3 ml). **4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride** (Method
15 **18, 313 mg, 1.13 mmol**) was added and the resulting solution was stirred for 20 hours at ambient temperature. The solution was poured into water and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by flash chromatography (eluting with 99:1 $\rightarrow$ 9:1 dichloromethane:methanol) to afford the title compound as a colourless gum which crystallised on trituration. (240 mg, 52%); Mass Spectrum: $M+H^+$ 411.

20

Method 17

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.

25

Method 18

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 Kumashima, M., Kawachi, C., Morita, J.,
30 Terao, K., Iwasaki, F., Tani, S., *Tetrahedron*, 1999, 55, 13159-13170.

136

Method 19**N-(2-Aminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminopropyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide trihydrochloride**

N-(2-*t*-Butoxyaminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminopropyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide (Method 20, 64 mg, 0.120 mmol) was suspended in 1,4 dioxane (1.5 ml) and a 4M solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (1 ml) added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 64 hours. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, and the resultant precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and air dried, to yield the title compound (as its hydrochloride salt) as an off white solid (62 mg, 95%); Mass Spectrum: $M+H^+$ 433.

Method 20**N-(2-*t*-Butoxyaminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminopropyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide**

N-(2-*t*-Butoxyaminophenyl)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-6-yl)benzamide (Method 21, 62.5 mg, 0.133 mmol) was dissolved in a mixture of THF (2 ml) and *N,N*-dimethylacetamide (2 ml) and *N*-(3-aminopropyl)morpholine (60 μ l, 0.411 mmol) added. The reaction mixture was heated to 50°C and stirred for 2 hours. The reaction mixture was then cooled and solvents removed under reduced pressure. The resultant oil was purified by elution through silica with a 5% methanol in dichloromethane, to yield the title compound as a colourless solid (65 mg, 92%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.40 (br, 2H), 3.59 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 534.

Method 21**N-(2-*t*-Butoxyaminophenyl)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-6-yl)benzamide**

N-(2-*t*-Butoxyaminophenyl)-4-(2-thiomethyl-pyrimidin-6-yl)benzamide (Method 22, 140 mg, 0.32 mmol) was dissolved in methanol (8 ml) and a small amount of ethyl acetate, followed by a solution of Oxone® (630 mg, 1.02 mmol) in water (4 ml). The resultant suspension was stirred at ambient temperature for 1 hour before being partitioned between ethyl acetate and a mixture of water and saturated sodium bicarbonate. The organic phase was separated and the aqueous phase extracted with further aliquots of ethyl acetate. The

combined organic extracts were washed with brine and dried over magnesium sulfate.

Evaporation to dryness afforded the title compound as an off white powder (126 mg, 84%);

NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 10.02 (s, 1H); Mass Spectrum:

5 (M+H⁺ -Boc) 369.

Method 22

N-(2-t-Butoxyaminophenyl)-4-(2-thiomethyl-pyrimidin-6-yl)benzamide

4-Iodo-2-methylthiopyrimidine (Method 23, 360 mg, 1.43 mmol) was reacted with N-
10 (2-t-butoxycarbonylaminophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide
(Method 13, 631 mg, 1.44 mmol) in an analogous manner to that described in Method 4 to
yield the crude title compound. This was purified by elution through silica with a solution of
ethyl acetate in isohexane (25% to 50% (v/v)) to afford the pure title compound as a pale
yellow foam (306 mg, 49%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 7.20 (m,
15 2H), 7.57 (t, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.37 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.97 (s,
1H); Mass Spectrum: (M+H⁺ - tBu) 381.

Method 23

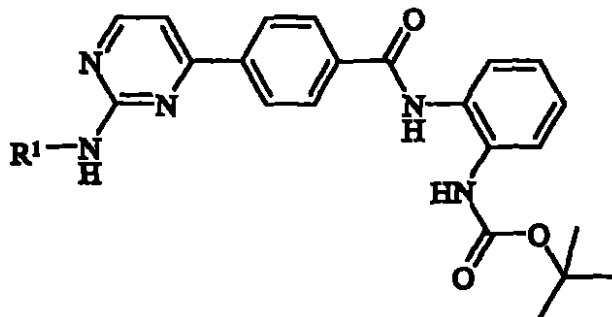
4-Iodo-2-methylthiopyrimidine

20 4-Chloro-2-methylthiopyrimidine (5 g, 31.15 mmol) was added dropwise to a cooled
57 aqueous hydriodic acid solution (0°C). Stirring was continued at 0°C for 30 minutes,
before warming to ambient temperature and stirring for 24 hours. Aqueous sodium
bicarbonate was then carefully added and the resultant suspension basified to pH 9 by addition
of sodium carbonate. The mixture was extracted with ethyl acetate and the extracts dried over
25 magnesium sulfate and concentrated by reduced pressure. The resultant solid was dissolved in
boiling isohexane and cooled by refrigeration overnight. The resultant solid was filtered and
dried to afford the title compound as colourless needles (5.4 g, 69%); NMR Spectrum:
(CDCl₃) 2.55 (s, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.98 (d, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 253.

37.
36

(Method 52) was reacted with the appropriate amine to give the compounds described in Table 11. Where required, the crude residues were purified by flash column chromatography, on silica (10 g), eluting with methanol/dichloromethane (5-15%).

Table 11



5

Method	R^1	Analytical Data	SM
30		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 514.	
31		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 546.	
32		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 533.	
33		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 505.	
34		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 497.	
35		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 517.	
36		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 478.	Meth 52

Method 24**N-(2-Aminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminoethyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide trihydrochloride**

N-(2-t-Butoxyaminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminoethyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide (Method 25, 59 mg, 0.113 mmol) was reacted in an analogous manner to that described for Method 19 to yield the title compound (as its hydrochloride salt) as a beige solid (56 mg, 94%); Mass Spectrum: $M+H^+$ 419.

Method 25

N-(2-t-Butoxyaminophenyl)-4-[2-(3-morpholinoaminoethyl)-pyrimidin-6-yl]benzamide
N-(2-t-Butoxyaminophenyl)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-6-yl)benzamide (Method 21, 62.5 mg, 0.133 mmol) was reacted with *N*-(2-aminoethyl)morpholine (60 μ l, 0.457 mmol) in an analogous manner to that described in method 20 to yield the title compound as a pale yellow solid (66 mg, 96%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 2.45 (brn, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (brn, 2H), 3.58 (m, 4H), 7.14 (t, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 519.

Method 29

N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(2-[(3-piperidin-1-yl)propyl]amino)pyrimidin-4-yl]benzamide

To a 24mm x 150mm pyrex tube, charged with 3-aminopropylpiperidine (73 mg, 0.51 mmol), was added a solution of *N*-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(2-chloropyrimidin-4-yl)benzamide (Method 52, 85 mg, 0.20 mmol) in *N,N*-dimethylacetamide (4.6 ml). The reaction mixture was then heated to 50°C and stirred for 16 hours, before being evaporated to dryness. The resultant residue was purified by flash chromatography, on silica (10 g), eluting with methanol/dichloromethane (5-15%), to give the title compound (48 mg, 45%); Mass Spectrum: $M+H^+$ 531.

Method 30-36

Using an analogous procedure to that described in Method 29, the *N*-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(2-chloropyrimidin-4-yl)benzamide starting material

38
H**Method 37****N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-[2-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyridin-4-yl]benzamide**

To a suspension of sodium hydride in tetrahydrofuran (1 ml) was added, dropwise, *via* syringe, a solution of 3-N-morpholinopropanol (147 mg, 1.01 mmol). The reaction mixture was stirred, under an argon atmosphere, for 30 minutes, then added, *via* cannula, to a solution of N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-2-fluoropyridin-4-ylbenzamide (Method 8, 119 mg, 0.29 mmol) in tetrahydrofuran (2 ml). The mixture was then stirred, under an argon atmosphere, for 2 hours at ambient temperature, before being heated to 50°C and stirred for a further 5.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool before being partitioned between ethyl acetate and water. The organics were separated and aqueous extracted further with ethyl acetate. The combined organic layers were then combined, washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The resultant residue was purified by flash chromatography, on silica (20 g), eluting with methanol/dichloromethane (0-10%), to give the title compound (70 mg, 45%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.46 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 3.59 (t, 4H), 4.36 (t, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.91 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 533.

Method 38**N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(6-methylpyridin-3-yl)benzamide**

Using an analogous procedure to that described in Method 4, N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13, 1.20 g, 2.74 mmol) was reacted with 2-methyl-5-bromopyridine (505 mg, 2.94 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica (90 g), eluting with ethyl acetate/isohexane (40-100%) to give the title compound (504 mg, 46%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.46 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.08 (d, 3H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.89 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 404.

Method 39

N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-{2-[(3-piperidin-1-ylpropyl)amino]thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl}benzamide

A solution of 3-aminopropylpiperidine (60 μ l, 0.38 mmol) and

- 5 N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-[2-(methylsulfonyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]benzamide (Method 54, 81 mg, 0.15 mmol) in N,N-dimethylacetamide was heated first to 50°C for 23 hours and then further heated to 75°C for a period of 16 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness and the crude residue purified by flash chromatography, on silica (10 g), eluting with methanol/dichloromethane (0-15%) to give the title compound (23
10 mg, 26%); Mass Spectrum: M+H⁺ 587.

Method 40

N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-ylbenzamide

- Using an analogous procedure to that described in Method 4, 4-chlorothieno[3,2-
15 d]pyrimidine (538 mg, 3.15 mmol) was reacted with N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13, 1.53 g, 3.50 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography, on silica, eluting with ethyl acetate/hexane (25-75%) to give the title compound (1.08 g, 69%); NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.47 (s, 9H), 7.21 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.64 (d,
20 1H), 8.75 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 447.

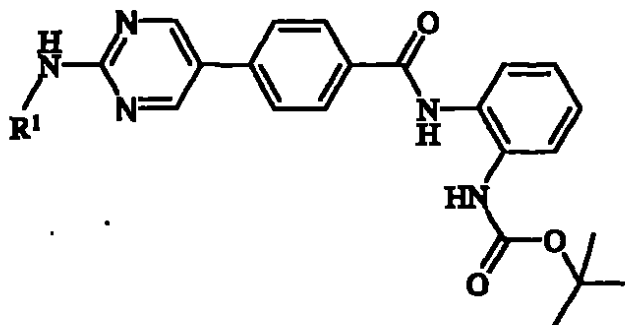
Method 41

N-(2-amino)phenyl)-4-{2-[(3-piperidin-1-ylpropyl)amino]pyrimidin-5-yl}benzamide

- To a solution of N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(2-chloropyrimidin-5-
25 yl)benzamide (Method 53, 80 mg, 0.19 mmol) in N,N-dimethylacetamide (3.5 ml) was added 3-aminopropylpiperidine (108 mg 0.76 mmol). The reaction mixture was stirred at 50°C for 20 hours, before being allowed to cool. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate, before being filtered under gravity, through a Varian Chem Elut (CE1010) diatomaceous earth column. The resulting solution was then concentrated under reduced
30 pressure and purified by flash column chromatography, eluting with methanol/dichloromethane (0-20%), to give the title compound, which was used without further purification; Mass Spectrum: M+H⁺ 531.

Method 42-43

Using an analogous procedure to that described in method 41, the N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(2-chloropyrimidin-5-yl)benzamide (Method 53) was reacted with the appropriate amine to give the compounds described in Table 12. Where
 5 required, the crude residues were purified by flash column chromatography, on silica (10 g), eluting with methanol/dichloromethane (0-20%).

Table 12

Method	R ¹	Analytical Data	SM
42		<u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 546	
43		<u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 533.	

10

Method 44**N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-3-fluoro-4-pyridin-3-ylbenzamide**

t-Butyl 2-[(4-bromo-3-fluorobenzoyl)amino]phenylcarbamate (Method 63, 205 mg, 0.5 mmol), 3-pyridine boronic acid (74 mg, 0.6 mmol), *tetrakis*(triphenylphosphine)
 15 palladium (104 mg, 0.09 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 48 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer was removed using Varian Chem Elut column (CE1010) and the resulting solution was then concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography,
 20 eluting with ethyl acetate/isohexane (25-75%), to give the title compound (186 mg, 91%).
Mass Spectrum: M+H⁺ 408.

Method 45

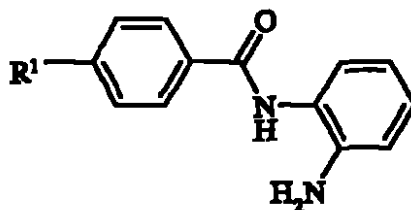
N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-[2-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyrimidin-5-yl]benzamide

- Using an analogous procedure to that described in Method 44, N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13, 219 mg, 0.5 mmol) was reacted with 5-bromo-2-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyrimidine (Method 64, 136 mg, 0.5 mmol) to give the title compound (71 mg; 28%). Mass Spectrum: $M+H^+$ 504.

10 **Method 46-50**

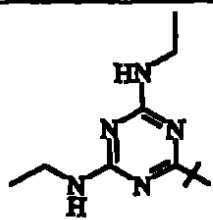
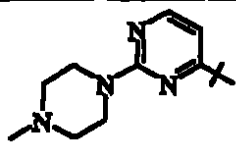
Using an analogous procedure to that described in Example 1, the appropriate N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)benzamide starting material was reacted to give the compounds described in Table 13, as their hydrochloride salt.

Table 13



Method	R ¹	Analytical Data	SM
46		<u>Mass Spectrum</u> : $M+H^+$ 432.	Meth 56
47		Used without further purification.	Meth 57
48		<u>Mass Spectrum</u> : $M+H^+$ 375.	Meth 58

40
3/

49		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 378	Meth 59
50		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 389	Meth 60

Method 51

N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-[5-(piperidin-1-ylmethyl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamide

Using an analogous procedure to that described in Method 44, N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13, 219 mg, 0.5 mmol) was reacted with 1-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]piperidine (108 mg, 0.5 mmol) to give the title compound (271 mg, >100%) which was carried through the next step; Mass Spectrum: $M+H^+$ 493.

Method 52

N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(2-chloropyrimidin-4-yl)benzamide

Using an analogous procedure to that described in Method 4, N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (Method 13, 3.9 g, 8.9 mmol) was reacted with 2,4-dichloropyrimidine (3.06 g, 20.5 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica, eluting with ethyl acetate/isohexane (1:1) to give the title compound (1.2 g, 32%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); Mass Spectrum: $M-H$ 423.

Method 53

N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(2-chloropyrimidin-5-yl)benzamide

N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13, 4.0 g, 9.12 mmol), 5-bromo-2-chloropyrimidine (1.76 g, 9.12 mmol),

tetrakis(triphenylphosphine) palladium (527 mg, 0.46 mmol), 1,2-dimethoxyethane (40 ml) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogen carbonate (40 ml) were stirred at 80°C under an atmosphere of argon for 18 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was then stirred with ethyl acetate for 1 hour and the resultant solid collected by suction filtration and dried to give the title compound (2.38 g; 61%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.47 (s, 9H), 7.20 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 10.93 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ - ^{t} Bu 369.

Method 54

10 N-(2-*t*-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-[2-(methylsulfonyl)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl]benzamide

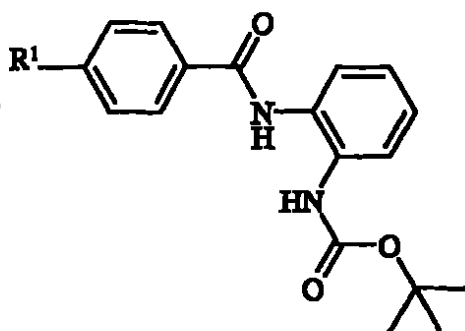
To a cooled (0°C) solution of N-(2-*t*-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-[2-(methylthio)thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl]benzamide (Method 55, 960 mg, 1.95mg) in DMF (40 ml), was added *meta*-chloroperbenzoic acid (57%, 630 mg, 2.08 mmol) and the reaction mixture stirred, allowing warming to ambient temperature. After 3 hours a further portion of *meta*-chloroperbenzoic acid (70%, 589 mg, 2.40 mmol) was added and stirring continued for 2 hours. The reaction mixture was then carefully poured into aqueous sodium metabisulfite solution (0.25M, 100ml), before addition of ethyl acetate (100ml). The insoluble material was removed by filtration and dried *in vacuo* to yield the title compound (586 mg, 57%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.59 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.41 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 10.07 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+Na^+$ 547.

Method 55-59

25 Using an analogous procedure to that described in Method 4, N-(2-*t*-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13) was reacted with the appropriate halide to give the compounds described in Table 14. Where appropriate compounds were filtered from reaction mixtures following partitioning or if required, the crude residues were purified by flash column chromatography, on silica eluting with methanol/dichloromethane (0-20%).

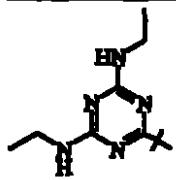
41
X

Table 14



5

Method	R ¹	Analytical Data	SM
55		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 7.17 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.75 (brs, 1H), 10.03 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 493.	[CAS 176530-47-5]
56		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.58 (t, 4H), 6.62 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.07 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 9.89 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 532.	Meth 61
57		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO-d ₆) 1.47 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.00 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.97 (brs, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ 445.	[CAS 2346-74-9]
58		<u>Mass Spectrum:</u> M+H ⁺ -Boc 376.	[CAS 61655-58-1]

59		<u>Mass Spectrum:</u> $M+H^+$ 479.	[CAS 122-34- 9]
----	---	------------------------------------	-----------------------

Method 60

N-(2-t-Butoxycarbonylamino-phenyl)-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]benzamide

- 5 Using an analogous procedure to that described in Method 41, the N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-(2-chloropyrimidin-4-yl)benzamide (Method 52, 59 mg, 0.14 mmol) was reacted with 1-methylpiperazine (77 mg, 0.69 mmol) and residue purified by flash chromatography eluting with methanol/dichloromethane (0-20%) to give the title compound (48 mg, 71%); Mass Spectrum: $M+H^+$ 489.

10

Method 61

4-Iodo-N-(3-morpholin-4-ylpropyl)pyridin-2-amine

- A solution of 4-iodo-2-fluoropyridine (2.32 g, 10.00 mmol) and N-(3-aminopropyl)morpholine (4.2 ml, 26.00 mmol) in N,N-dimethylacetamide (30 ml) was
15 heated to 100°C for 20 hours before being concentrated *in vacuo*, to afford the crude title compound which was used without any further purification; Mass Spectrum: $M+H^+$ 348.

Method 62

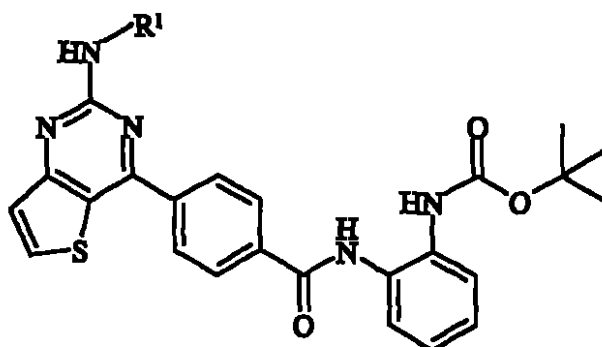
N-(2-aminophenyl)-4-[2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]benzamide

- 20 Using an analogous procedure to that described in Example 1, N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-[2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl]benzamide (Method 21, 1.097 g, 2.34 mmol) was reacted to give the title compound as its hydrochloride salt (1.01 g, 98%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 3.53 (s, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 8.53 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 10.56 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 369.

25

42
X

Table 15



Method	R¹	Analytical Data	SM
65		Used without further purification.	
66		<u>Mass Spectrum:</u> M+H⁺ 573.	

5

Method 67

[2-(4-[(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl]amino)carbonyl]phenyl-1,3-thiazol-5-yl)methyl cyclohexylcarbamate

- 10 Using an analogous procedure to that described in Method 4, N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13, 219 mg, 0.5 mmol) was reacted with (2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl cyclohexylcarbamate (138 mg, 0.5 mmol). The crude residue was stirred in ethyl acetate for 16 hours before being filtered, mixed with water and the aqueous removed using a Varian
- 15 Chem Elut Column (CE1010). The resulting solution was concentrated and purified by flash chromatography on silica, eluting with methanol/dichloromethane (0-30%) to give the title compound; Mass Spectrum: M+H⁺ 551.

20

Method 63**t-Butyl 2-[(4-bromo-3-fluorobenzoyl)amino]phenylcarbamate**

1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-aminobenzene (Method 17, 1.25 g, 6 mmol) was reacted with 4-bromo-3-fluorobenzoic acid (1.1 g, 5.0 mmol) in an analogous manner to that described in Method 16 to give the title compound, which was used without further purification; Mass Spectrum: (M+H⁺ - Boc) 311.

Method 64**5-bromo-2-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)pyrimidine**

To a solution of N-2-hydroxyethylpyrrolidine (0.9 ml, 7.71 mmol) and 5-bromo-2-chloropyrimidine (1.2 g, 6.20 mmol), in DMF (7 ml), was added sodium hydride (60% in mineral oil, 0.35 g, 8.75 mmol). The mixture was stirred, under argon, at ambient temperature for 1 hour, before being heated to 90°C and stirred for a further hour. The reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate and water. The organics were separated, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The resultant oil was purified by flash chromatography on silica, eluting with an increasing gradient of methanol in dichloromethane (which contained 1% aqueous ammonia solution, 0.88 M) to give the title compound (640 mg, 38%); NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.76 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 8.50 (s, 2H); Mass Spectrum: M+H⁺ 272.

Method 65-66

Using an analogous procedure to that described in Method 39, N-(2-t-butoxycarbonylamino-phenyl)-4-[2-(methylsulfonyl)thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]benzamide (Method 54) was reacted with the appropriate amine to give the compounds described in Table 15. The resultant residues, where required, were purified by flash chromatography on silica, eluting with methanol/dichloromethane (0-15%).

43
X**Method 68**

N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-{5-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]thien-2-yl}benzamide

Using an analogous procedure to that described in Method 4, N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (Method 13, 219 mg, 0.5 mmol) was reacted with 4-(5-bromothiophen-2-yl)-2-(methylthio)pyrimidine (145 mg, 0.5 mmol). The crude residue stirred in ethyl acetate/water for 1 hour before being filtered, and the aqueous removed using a Varian Chem Elut Column (CE1010). The resulting solution was concentrated and recrystallised from methanol to give the title compound; Mass Spectrum: M+H⁺-Boc 463.

Method 69

[2-(4-[(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl]amino)carbonyl]phenyl)-1,3-thiazol-5-yl]methyl phenylcarbamate

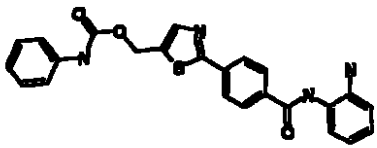
Using an analogous procedure to that described in Method 4, N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (Method 13, 219 mg, 0.5 mmol) was reacted with (2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl N-phenylcarbamate (136 mg, 0.5 mmol). The crude residue stirred in ethyl acetate/water for 16 hours before being filtered, and the aqueous removed using a Varian Chem Elut Column (CE1010). The resulting solution was concentrated and purified by flash chromatography on silica, eluting with methanol/dichloromethane (0-30%) to give the title compound; Mass Spectrum: M+H⁺-Boc 489.

Method 70

[2-(4-[(2-aminophenyl)amino]carbonyl]phenyl)-1,3-thiazol-5-yl]methyl phenylcarbamate

Using an analogous procedure to that described in Example 12, the appropriate N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)benzamide starting material was reacted to give the compound described in Table 16, as its hydrochloride salt.

Table 16

Structure	Analytical Data	SM
	Mass Spectrum: $M+H^+$ 445.	Meth 69 ₃

Method 71

t-Butyl 4-{4-[[2-[(t-butoxycarbonyl)amino]phenyl]amino]carbonyl]phenyl}-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

A saturated solution of sodium hydrogen carbonate (3 ml) was added to a stirred solution of t-butyl 4-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Method 72, 200 mg, 0.60 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (3 ml). N-(2-t-butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (Method 13) (318 mg, 0.72 mmol) was added followed by *tetrakis*(triphenylphosphine) palladium (100 mg, 0.09 mmol) and the mixture stirred at 80°C for 18 hours. The cooled mixture was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was separated, then washed with water and dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The resultant residue was purified by flash column chromatography (eluting with 0-15% methanol in dichloromethane) to give the title compound (220 mg, 74%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.42 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.48 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.79 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 494.

Method 72

t-Butyl 4-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

A 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (6.9 ml, 11 mmol) was added to a stirred solution of diisopropylamine (1.5 ml, 11 mmol) in THF at -78°C and the mixture stirred for 30 minutes. A solution of t-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (2.0 g, 10 mmol) in THF was added and after 20 minutes a solution of *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (3.9 g, 11 mmol) in THF was added. The mixture was stirred at ambient temperature overnight and the solvent evaporated. The resultant residue was partitioned between diethyl ether and a 2M solution of aqueous sodium hydroxide, the organic layer separated, washed

44
27

once with brine and dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give the title compound (3.01 g, 83%); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.48 (s, 9H), 2.44 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.04 (d, 2H), 5.76 (s, 1H).

5 Method 73

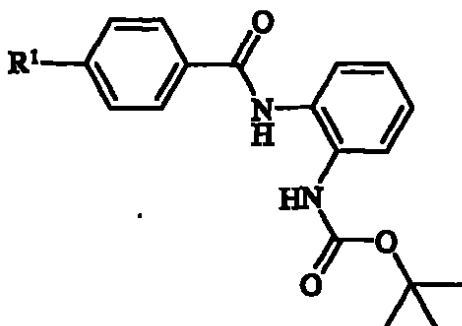
1-Bromoacetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline

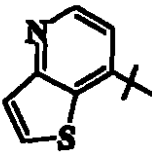
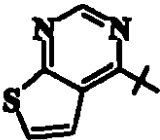
1,2,3,4-tetrahydroquinoline (10 g, 75 mmol) was dissolved in benzene (40 ml) and cooled to 10 °C. A solution of bromoacetyl bromide (16 g, 80 mmol) in benzene (40 ml) was added dropwise over 1 hour. The mixture was stirred for a further 15 minutes. A 2M aqueous solution of sodium hydroxide (500 ml) was added. The organic layer was separated, washed with water (100 ml), dried over magnesium sulfate and evaporated to afford the crude product as an oil. This was purified by distillation under reduced pressure followed by recrystallisation from 60–80 petroleum ether to afford the product as a colourless solid (12.5 g, 66%). Anal. Calc. for $C_{11}H_{12}ONBr$ 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%.

Method 74-75

Using an analogous procedure to that described in Method 4, N-(2-*t*-Butoxycarbonylamino)phenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamide (Method 13) was reacted with the requisite chloroheterocycle to give the compounds described in Table 17

Table 17



Method	R ¹	Analytical Data	SM
74		<u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 446.	Meth 76
75		<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO-d ₆) 1.47 (s, 9H), 7.21 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.19 (m, 4H), 8.71 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.01 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 347.	

Method 76**7-chlorothieno[3,2-b]pyridine.**

Thieno[3,2,b]pyridin-7-ol (200 mg; 1.32 mmol) was added to thionyl chloride (1.57 g; 13.2 mmol), followed by a drop of DMF. The solution was stirred at 80°C for 4 hours. The cooled solution was diluted with ethyl acetate and neutralised to pH 7 with a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (25 ml). The organic layer was washed with brine, dried and concentrated to yield the title compound (112 mg; 50%); Mass Spectrum: M+H⁺ 170.

10

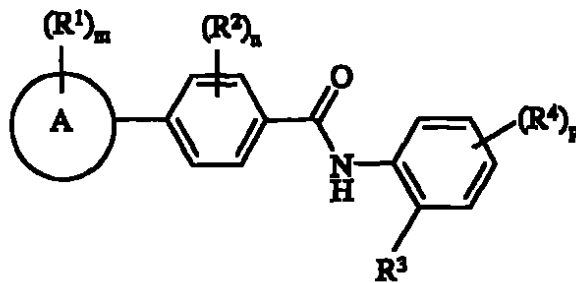
15

20

45

Claims

1. A compound of the formula (I):



(I)

- 5 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 K;

R¹ is a substituent on carbon and is 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, 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 (B-E-); wherein R¹, including group (B-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

W is 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, 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 (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more Y;

Y and Z 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, 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, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl,

- 5 *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl, 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 hydrogen or C₁₋₆alkyl;

- Q is 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, *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, aryl C₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkoxy, heterocyclic group, 15 (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl, (heterocyclic group)C₁₋₆alkoxy, or a group (B"-E"-); wherein Q, including group (B"-E"-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

- B, B' and B" are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group)C₁₋₆alkyl, phenyl or phenylC₁₋₆alkyl; wherein B, B' and B" may be optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

- 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 C₁₋₆alkyl optionally substituted by one or more F and r is 0-2;

- D 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, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, 30 *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;

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

R² is halo;

46
L
2

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

R^3 is amino or hydroxy;

R^4 is halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkoxy,

- 5 C_{1-3} alkanoyl, 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, C_{1-3} alkylS(O) _{a} , wherein a is 0 to 2, C_{1-3} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-3} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-3} alkyl)₂sulphamoyl;

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;

- 10 with the proviso that said compound is not

N -(2-amino-6-hydroxyphenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide;

N -(2-amino-6-methylphenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide;

N -(2-aminophenyl)-4-(1-*t*-butoxycarbonylhomopiperazin-4-yl)benzamide; or

N -(2-aminophenyl)-4-(1-methylhomopiperazin-4-yl)benzamide.

15

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

Ring A is a pyridyl, quinolyl, indolyl, pyrimidinyl, morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyradiazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, purinyl, triazinyl, oxazolyl, pyrazolyl, or furanyl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety
20 that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K.

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

- R^1 is a substituent on carbon and is selected from halo, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic
25 group) C_{1-6} alkyl, or a group (B-E-); wherein R^1 , including group (B-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

- W is hydroxy, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino or a group (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or
30 more Y;

Y and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino or C_{1-6} alkanoylamino;

G, J and K are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkanoyl, 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 hydrogen or C₁₋₆alkyl;

5 Q is cyano, hydroxy, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyloxy, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonylamino, aryl, aryloxy or a group (B"-E"-); wherein Q, including group (B"-E"-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

B, B' and B" are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic
10 group)C₁₋₆alkyl, phenyl or phenylC₁₋₆alkyl; wherein B, B' and B" may be optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

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-,
15 -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;

D and F are independently selected from halo, C₁₋₆alkoxy or N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino.

4. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein m is 1.

20

5. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein R² is fluoro and n is 0 or 1.

6. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein R³ is amino.

25

7. A compound of the formula (I) according to claim 1 wherein p is 0.

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

Ring A is a pyridyl, quinolyl, indolyl, pyrimidinyl, morpholinyl, piperidinyl,
30 piperazinyl, pyradazinyl, pyrazinyl, thiazolyl, thienyl, thienopyrimidinyl, thienopyridinyl, purinyl, triazinyl, oxazolyl, pyrazolyl, or furanyl; wherein if Ring A contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from K;



R^1 is a substituent on carbon and is selected from halo, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, aryl, aryloxy, aryl C_{1-6} alkyl, heterocyclic group, (heterocyclic group) C_{1-6} alkyl, or a group (B-E); wherein R^1 , including group (B-E), may be optionally substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group contains an -

5 NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

W is hydroxy, mercapto, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino or a group (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon by one or more Y;

Y and Z are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino or C_{1-6} alkanoylamino;

G, J and K are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkanoyl, 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 hydrogen or C_{1-6} alkyl;

15 Q is cyano, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyloxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, aryl, aryloxy or a group (B''-E''-); wherein Q, including group (B''-E''-), may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

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

E, E' and E'' are independently selected from $-N(R^a)-$, $-O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-OC(O)N(R^b)-$, $-C(O)N(R^b)-$, $-S(O)_r-$, $-SO_2N(R^a)-$, $-N(R^a)SO_2-$; 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;

D and F are independently selected from halo, C_{1-6} alkoxy or N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino; m is 0, 1, 2, 3 or 4; wherein the values of R^1 may be the same or different;

R^2 is fluoro or chloro;

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

R^3 is amino or hydroxy;

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

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.

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

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

R¹ is a substituent on carbon and is selected from fluoro, chloro, amino, methyl, ethyl, propyl, methoxy, *N*-methylamino, *N*-ethylamino, *N*-propylamino, *N*-butylamino, phenyl, naphthylethyl, piperazin-1-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, 2-(thiomethyl)-pyrimidin-4-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, tetrahydropyran-2-ylmethyl, 1,2,5-thiadiazol-3-ylethyl, piperidin-
15 1-ylmethyl, pyridin-2-ylmethyl, or a group (B-E-); wherein R¹, including group (B-E-), may be optionally substituted on carbon by one or more W; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by J;

W is hydroxy, methyl, ethyl, ethoxy, *N,N*-(diethyl)amino, *N,N*-(dibutyl)amino, or a group (B'-E'-); wherein W, including group (B'-E'-), may be optionally substituted on carbon
20 by one or more Y;

Y and Z are independently selected from fluoro, chloro, bromo, nitro, cyano, hydroxy, methoxy, *N,N*-(dimethyl)amino or methylcarbonylamino;

G, J and K are independently selected from methyl, ethyl, propyl, pentyl, 2-methylbutyl, butyl, acetyl, benzyl, 3-(pyrrol-1-yl)propyl or pyrrolidin-2-one-(5*S*)-methyl;
25 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 hydrogen or methyl;

Q is cyano, hydroxy, methoxy, ethoxy, methylcarbonyloxy, methoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonylamino, phenyl or a group (B''-E''-); wherein Q, including group (B''-E''-),
30 may be optionally substituted on carbon by one or more Z;

B, B' and B'' are independently selected from methyl, ethyl, propyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 3-morpholinopropyl, 2-morpholinoethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-morpholinopropyl, 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl, 2-piperidin-1-

48

ylethyl, 3-piperidin-1-ylpropyl, pyridin-3-ylmethyl or imidazol-1-ylpropyl; wherein B, B' and B'' may be optionally substituted on carbon by one or more D; and wherein if said heterocyclic group contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from G;

- 5 E, E' and E'' are independently selected from -N(R^a)-, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, -N(R^a)C(O)O-; wherein R^a is hydrogen or methyl optionally substituted by one or more F;

D and F are independently selected from fluoro, methoxy or ethoxy;

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

R² is fluoro;

- 10 n is 0 or 1;

R³ is amino;

R⁴ is halo;

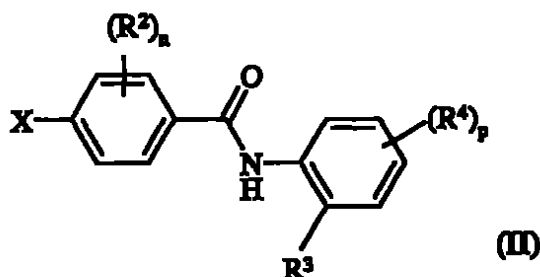
p is 0, 1 or 2, wherein the values of R⁴ may be the same or different;

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

15

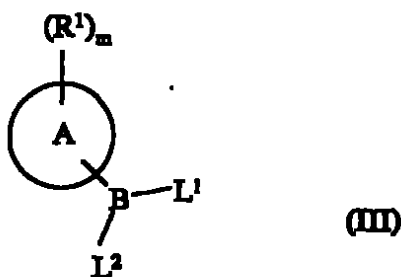
10. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester thereof, according to claim 1, which process comprises of:

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



20

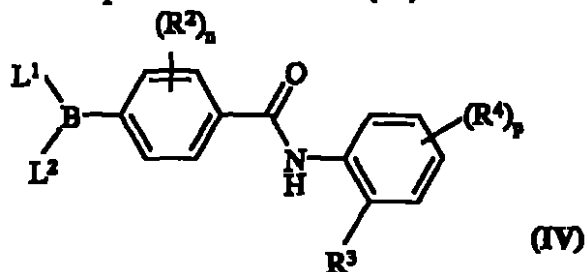
wherein X is a reactive group, with a compound of the formula (III)



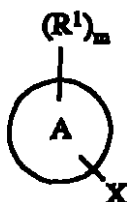
wherein L¹ and L² are ligands;

25

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

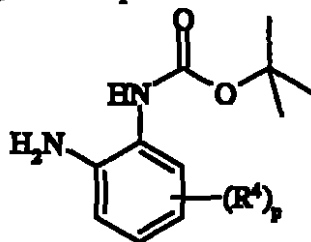


wherein L^1 and L^2 are ligands, with a compound of the formula (V)

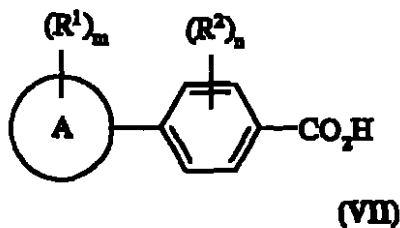


wherein X is a reactive group; or

(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)



with a compound of the formula (VII)



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.

49
J

11. 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 claims 1 to 9 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
- 5 12. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, according to claims 1 to 9 for use as a medicament.
13. 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 9 in the manufacture of a
10 medicament for use in the production of a HDAC inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.
14. 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
15 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 9.
15. 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 9 in the manufacture of a
20 medicament for use in the treatment of cancer.
16. 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
25 of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester or amide thereof, according to claims 1 to 9.
17. 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 9 for use in the treatment of cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/01442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D213/56 C07D215/12 C07D237/08 C07D307/54 C07D277/30 C07D239/26 C07D239/42 C07D495/04 A61K31/435 A61K31/495 A61P35/00 C07D277/24 C07D409/04 C07D213/74 C07D487/04	
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 C07D A61K A61P		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 38322 A (METHYLGENE INC) 31 May 2001 (2001-05-31) claims 1,14,35,36,39,40; examples	1-17
X,P	WO 03 024448 A (MORADEL OSCAR ;DELORME DANIEL (CA); LEIT SILVANA (CA); METHYLGENE) 27 March 2003 (2003-03-27) the whole document	1-17
X	WO 01 74791 A (SHIGENAGA TAKESHI ;KOGA YUJI (JP); SHIRAKI RYOTA (JP); KOSHIO HIRO) 11 October 2001 (2001-10-11)	1
X,P	& EP 1 273 575 A 8 January 2003 (2003-01-08) Table 2: Rf. 9, 10	1
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
Z document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
23 July 2003		06/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/01442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D241/20 C07D251/18 C07D211/34 C07D401/04 C07D403/12
C07D405/06 C07D401/06 C07D417/06 C07D295/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KOSHIO, HIROYUKI ET AL: "Preparation of phenyldiazepane derivatives or salt thereof having anticoagulant activity" retrieved from STN Database accession no. 133:321906 XP002248767 CAS RN 303134-06-7, 303134-17-0, 303134-59-0 (disclaimed compounds) & JP 2000 302765 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 31 October 2000 (2000-10-31) -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/GB 03/01442

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMADA, YOKO ET AL: "Preparation of benzothiazole and benzoxazole derivatives and analogs as liquid crystals" retrieved from STN Database accession no. 121:122228 XP002248768 CAS RN 156932-97-7 abstract & JP 05 239069 A (CANON KK, JAPAN) 17 September 1993 (1993-09-17) -----	1
X	US 3 974 172 A (SAHM WILFRIED ET AL) 10 August 1976 (1976-08-10) compound 103 -----	1
X	US 3 931 215 A (HORN ANTON ET AL) 6 January 1976 (1976-01-06) column 12, line 35 - line 39 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/01442

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 14,16,17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 03/01442

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0138322	A	31-05-2001	AU 1876801 A CA 2391952 A1 EP 1233958 A1 WO 0138322 A1 JP 2003514904 T US 6541661 B1	04-06-2001 31-05-2001 28-08-2002 31-05-2001 22-04-2003 01-04-2003
WO 03024448	A	27-03-2003	WO 03024448 A2	27-03-2003
WO 0174791	A	11-10-2001	AU 2982701 A AU 4463401 A BR 0101264 A CA 2395846 A1 CN 1319594 A EP 1273575 A1 HU 0101333 A2 WO 0174791 A1 PL 346731 A1	04-10-2001 15-10-2001 06-11-2001 11-10-2001 31-10-2001 08-01-2003 28-02-2002 11-10-2001 08-10-2001
JP 2000302765	A	31-10-2000	NONE	
JP 5239069	A	17-09-1993	NONE	
US 3974172	A	10-08-1976	BE 810853 A1 CH 187973 A DE 2405056 A1 FR 2217337 A1 GB 1453481 A IT 1007262 B JP 49112926 A NL 7401512 A	12-08-1974 31-03-1977 15-08-1974 06-09-1974 20-10-1976 30-10-1976 28-10-1974 13-08-1974
US 3931215	A	06-01-1976	BE 810240 A1 CA 1039289 A1 CH 117273 A DE 2400656 A1 FR 2215424 A1 GB 1455073 A IT 1007062 B JP 49107028 A NL 7400792 A YU 17874 A1	29-07-1974 26-09-1978 15-07-1976 08-08-1974 23-08-1974 10-11-1976 30-10-1976 11-10-1974 30-07-1974 18-06-1982

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN PARA
PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
23 de octubre de 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/087057 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 213/56,
215/12, 237/08, 307/54, 277/30, 239/26, 239/42, 495/04,
A61K 31/435, 31/495, A61P 35/00, C07D 277/24, 409/04,
213/74, 487/04, 241/20, 251/18, 211/34, 401/04, 403/12,
405/06, 401/06, 417/06, 295/14

SK10 4TG (GB). WARING, Michael, James
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB03/01442

(22) Fecha de Presentación Internacional: 2 de abril 2003
(02.04.2003)

(25) Idioma de la Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

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

(81) Estados 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.

(30) Datos de la Prioridad:
0207863.2 5 de abril 2002 (05.04.2002) GB
0229930.3 21 de diciembre 2002 (21.12.2002) GB

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

(71) Solicitante (para todos los estados designados salvo MG,
USA): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertalje, S-151 85
(SE).

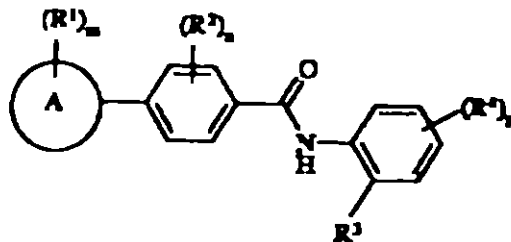
(71) Solicitante (únicamente para MG): ASTRAZENECA
UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater
London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (únicamente para USA):
STOKES, Elaine, Sophie, Elizabeth [GB/GB];
AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). ROBERTS,
Craig, Anthony [GB/GB], AstraZeneca R & D
Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire

Publicada:

— con Informe de búsqueda Internacional
Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
consulte las "Notas de Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al principio de cada
ejemplar regular de la Gaceta de PCT

(54) Título: DERIVADOS DE LA BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA
DEACETILASA.



(1)

(57) Extracto: La invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) donde el Anillo A es heterociclilo: m es 0-4 y cada R¹ es un grupo como hidroxilo, halo, trifluorometilo y ciano; 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 sales farmacéuticamente aceptables o ésteres hidrolizables in-vivo o amidas de los mismos, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de patologías o de condiciones médicas mediadas por la histona deacetilasa.

WO 03/087057 A1

DERIVADOS DE LA BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA

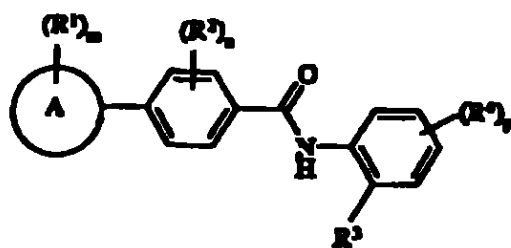
Esta invención se relaciona con derivados de la benzamida, o sales farmacéuticamente aceptables, o ésteres hidrolizables *in vivo* o unas amidas de los mismos. Estos derivados de la benzamida poseen la actividad inhibidora de la histona deacetilasa (HDAC), y por lo tanto son valiosos en el tratamiento de estados patológicos asociados con cáncer (Marks y colaboradores, *Nature Reviews*, 1, 194-202, (2001)), fibrosis quística (Li, S. y colaboradores, *J. Biol Chem.*, 274, 7803-7815, (1999)), el corea de Huntington (Steffan, J. S. y colaboradores, *Nature*, 413, 739-743, (2001)) y la anemia drepanocítica (Gabbianelli, M. y colaboradores, *Blood*, 95, 3555-3561, (2000)), y por lo tanto son útiles en los métodos para el tratamiento de un animal de sangre caliente como el hombre. La invención también se relaciona con los procesos para manufacturar los citados derivados de la benzamida, con composiciones farmacéuticas que los contienen y con su utilización en la manufactura de medicamentos para inhibir la HDAC en un animal de sangre caliente como el hombre.

En la célula eucariota, el ADN se compacta para evitar la posibilidad del acceso al factor de transcripción. Cuando la célula se activa, este ADN queda disponible para las proteínas de enlace del ADN permitiendo en esta forma la inducción de la transcripción del gen (Beato, M., *J. Med. Chem.*, 74, 711-724 (1996); Wolffe, A. P., *Nature*, 387, 16-17 (1997)). El ADN nuclear se asocia con las histonas para formar un complejo conocido como la cromatina. Las histonas centrales denominadas H2A, H2B, H3 y H4 rodeadas por 146 pares de bases de ADN forman el nucleosoma, la unidad fundamental de la cromatina. Las colas de las terminales N de las histonas centrales contienen lisinas, que son sitios para la acetilación post-transcripcional. La acetilación neutraliza el potencial de la cadena lateral para formar una carga positiva en la cadena lateral de lisina, y se cree que tiene un impacto sobre la estructura de la cromatina.

Las histonas deacetilasas (HDACs) son enzimas que contienen zinc y catalizan la extracción de los grupos acetilo del terminal ϵ -amino de los residuos de lisina agrupados cerca al terminal amino de las histonas nucleosomales. Las HDACs se pueden dividir en dos clases, la primera (HDAC 1, 2, 3 y 8) representada por proteínas de levadura tipo-Rpd3 y la segunda (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10) representada por proteínas de levadura tipo-Hda1. El proceso reversible de acetilación es importante en la regulación transcripcional y en la progresión del ciclo celular. La desregulación HDAC se ha asociado con diversos tipos de cáncer y los inhibidores HDAC, como la Tricostatina A (un producto natural aislado de *Streptomyces hygroscopicus*), han mostrado unos efectos significativos contra los tumores y en la inhibición del crecimiento celular (Meinke, P. T., *Current Medicinal Chemistry*, 8, 211-235 (2001)). Yoshida y colaboradores, *Exper. Cell Res.*, 177, 122-131 (1988) enseñan que la Tricostatina A causa una interrupción de los fibroblastos de ratas en las fases G1 y G2 del ciclo celular, comprometiendo así la HDAC en la regulación del ciclo celular. Adicionalmente la Tricostatina A ha mostrado que induce la diferenciación terminal, inhibe el crecimiento celular y previene la formación de tumores en ratones (Finnin y colaboradores, *Nature*, 401, 188-193 (1999)).

A la fecha solo se conocen unos pocos inhibidores de HDAC en el arte. Por lo tanto es necesario identificar unos inhibidores HDAC.

Por lo tanto, la presente invención dispone un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde:

el Anillo A es un heterociclilo, donde si el citado heterociclilo

1/55

contiene una fracción N-H ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R^1 es un radical en el carbono y se selecciona entre 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, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ donde a es de 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonil$ $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, arilo, ariloxi, aril $C_{1-6}alquilo$, un grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) $C_{1-6}alquilo$, o un grupo (B-E-); donde R^1 , incluyendo un grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}alquilo$, $C_{2-6}alquenilo$, $C_{2-6}alquinilo$, $C_{1-6}alcoxi$, $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}alcanoiloxi$, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ donde a es de 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonilo$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoilo$, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $C_{1-6}alquilo$, $C_{2-6}alquenilo$, $C_{2-6}alquinilo$, $C_{1-6}alcoxi$, $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}alcanoiloxi$, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alcanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoilo$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ donde a es de 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 entre $C_{1-8}alquilo$, $C_{2-8}alquenilo$, $C_{1-8}alcanoilo$, $C_{1-8}alquilsulfonilo$, $C_{1-8}alcoxycarbonilo$, carbamoilo, $N-(C_{1-8}alquil)carbamoilo$, $N,N-(C_{1-8}alquil)carbamoilo$,

1756

benziloxicarbonilo, benzoilo, fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es 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 donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilo C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alcoxi, o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, fenilo o fenilC₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -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; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre 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,

157

C₁₋₆ alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂ sulfamoilo;

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

R² es halo;

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

R³ es amino o hidroxí,

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₁₋₃alquinilo, 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 donde a es de 0 a 2, C₁₋₃ alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₃alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₃alquil)₂ sulfamoilo;

p es 0, 1 o 2; donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes; o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que el citado compuesto no sea

N-(2-amino-6-hidroxifenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-amino-6-metilfenil)-4-(1 -metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-aminofenil)-4-(1-*t*-butoxicarbonilhomopiperazin-4-il)benzamida; o N-(2-aminofenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un compuesto de la fórmula (I) donde:

el Anillo A es un heterociclilo;

R¹ es halo, nitro, ciano, hidroxí, 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-(C₁₋₆ alquil)₂amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino C₁₋₆alcanoilamino, N-(C₁₋₆ alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆ alcoxycarbonilo, N-(C₁₋

$\text{alquil)sulfamoilo}, N,N\text{-(C}_{1-6}\text{ alquil)}_2\text{ sulfamoilo}$ o un grupo (B-E); donde,

B se selecciona entre $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$, $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$, $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquilo}$, $\text{C}_{3-6}\text{cicloalquilo}$ $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, fenilo, heterociclilo, fenil $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ o heterociclilo $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$; donde B se puede sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado heterociclilo contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E es $-\text{N(R}^a\text{)}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{OC(O)-}$, $-\text{C(O)-}$, $-\text{N(R}^a\text{)C(O)-}$, $-\text{S(O)}_r-$, $-\text{SO}_2\text{N(R}^a\text{)-}$, $-\text{N(R}^a\text{)SO}_2-$; donde R^a es hidrógeno o $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$ sustituido opcionalmente por uno o varios D y r es 0-2;

D se selecciona independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $\text{C}_{1-6}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-6}\text{alquenilo}$, $\text{C}_{2-6}\text{alquinilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoiloxi}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)amino}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)}_2\text{ amino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alcanoilamino}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)carbamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)}_2\text{carbamoilo}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$ donde a es de 0 a 2, $\text{C}_{1-6}\text{alcoxycarbonilo}$, $N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)sulfamoilo}$ y $N,N\text{-(C}_{1-6}\text{alquil)}_2\text{ sulfamoilo}$;

G se selecciona entre $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$ $\text{C}_{1-4}\text{alcanoilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilsulfonilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxycarbonilo}$, carbamoilo, $N\text{-(C}_{1-4}\text{alquil)carbamoilo}$ $N,N\text{-(C}_{1-4}\text{ alquil)carbamoilo}$, benzilo, benziloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

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

R^2 es halo;

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

R^3 es amino o hidroxilo,

R^4 es halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-3}\text{alquenilo}$, $\text{C}_{2-3}\text{alquinilo}$, $\text{C}_{1-3}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-3}\text{alcanoilo}$, $\text{C}_{1-3}\text{alcanoiloxi}$, $N\text{-(C}_{1-3}\text{alquil)amino}$, $N,N\text{-(C}_{1-3}\text{alquil)}_2\text{ amino}$, $\text{C}_{1-3}\text{alcanoilamino}$, $N\text{-(C}_{1-3}\text{alquil)carbamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-3}\text{ alquil)}_2\text{carbamoilo}$, $\text{C}_{1-3}\text{alquilS(O)}_a$ donde a es de 0 a 2, $\text{C}_{1-3}\text{ alcoxycarbonilo}$, $N\text{-(C}_{1-3}\text{alquil)sulfamoilo}$, $N,N\text{-(C}_{1-3}\text{alquil)sulfamoilo}$;

p es 0, 1 o 2; donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes;
o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que el citado compuesto no sea N-(2-amino-6-hidroxifenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-amino-6-metilfenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-aminofenil)-4-(1-*t*-butoxicarbonilhomopiperazin-4-il)benzamida; o N-(2-aminofenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida.

En esta especificación el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada. Por ejemplo, "C₁₋₈alquilo" y "C₁₋₆alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, pentilo, hexilo, heptilo, y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales como 'propilo' son específicos únicamente para la versión de cadena recta y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como 'isopropilo' son específicos únicamente para la versión ramificada. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y iodo.

Cuando se escogen los radicales opcionales entre "uno o varios" grupos, se debe entender que esta definición incluye todos los radicales que se escogen entre uno de los grupos especificados o los radicales que se escogen entre dos o más grupos especificados.

Un "heterociclilo" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, conteniendo 3-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, sulfuro u oxígeno, que puede estar, salvo si se especifica en contrario, enlazado en el carbono o nitrógeno, donde opcionalmente se puede oxidar un átomo de sulfuro del anillo para formar el (los) S-óxido(s). Preferiblemente un "heterociclilo" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, conteniendo 5 o 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se selecciona entre nitrógeno, sulfuro u oxígeno o un anillo bicíclico de 8-10 miembros los cuales pueden estar, salvo si se dispone en contrario, enlazados en el carbono o nitrógeno, donde un átomo de sulfuro del anillo se puede oxidar opcionalmente para formar un(os) S-óxido(s). Los ejemplos y valores

60
2

apropiados para el término "heterocíclico" son tiazolidinilo, pirrolidinilo, 1,3-benzodioxolilo, 1, 2, 4- oxadiazolilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo, furanilo, tetrahydropiranilo, 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 -tetrahydroquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naptiridinilo, benzotriazolilo, pirrolotienilo, imidazotienilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, piranilo, indolilo, pirimidilo, tiazolil pirazinilo, piridazinilo, piridil-quinolilo, quinazolinilo, y 1-isoquinolinilo.

Un "grupo heterocíclico" es un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, conteniendo 3-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, sulfuro u oxígeno, que puede también estar, salvo si se dispone en contrario, enlazado al carbono o nitrógeno, donde un grupo CH₂ se puede reemplazar opcionalmente por un C(O), y donde un átomo de sulfuro del anillo opcionalmente se puede oxidar para formar el (los) S-óxido(s). Preferiblemente un "grupo heterocíclico" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, conteniendo 5 o 6 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge entre nitrógeno, sulfuro u oxígeno o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros que puede estar, salvo si se dispone en contrario, enlazado al carbono o nitrógeno, donde un grupo CH₂ se puede reemplazar opcionalmente por un C(O), y donde un átomo de sulfuro del anillo opcionalmente se puede oxidar para formar S-óxido(s). Los ejemplos y valores del término "grupo heterocíclico" son pirrolidinilo, 2-pirrolidonil 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 2-oxo- 1, 3, 4-triazolinilo, oxazolidonilo, 2-oxazolidonilo, 5,6-dihidro-uracililo, 1,3-benzodioxolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 2-azabicyclo [2.2.1]heptilo, morfolinilo, 2-oxotetrahydrofuranilo, tetrahydrofuranilo, furanilo, tetrahydropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, homopiperazinilo,

61

tiofenilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tieno[3,2d] pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, imidazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indazolilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naptiridinilo, axazolil isoxazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, indolilo, isoindolilo, pirimidinilo, tiazolilo, pirazolilo, 3-pirrolinilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, piridonilo, pirimidoilo y 1-isoquinolinilo.

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

Un ejemplo de "C₁₋₆alcanoiloxi" es acetoxi. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxycarbonilo", "C₁₋₆alcoxycarbonilo" y C₁₋₄alcoxycarbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*- y *t*-butoxycarbonilo. Ejemplos de C₂₋₆alquinilo son etinilo y 2-propinilo. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxi" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "C₁₋₆alcanoilamino" y C₁₋₃alcanoilamino incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Ejemplos de "C₁₋₆alquilS(O)_a" donde *a* es de 0 a 2" incluyen C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₃alquilS(O)_a metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de "C₁₋₆alcanoilo", "C₁₋₆alcanoilo" y C₁₋₄alcanoilo incluyen C₁₋₃alcanoilo, propionilo y acetilo. Ejemplos de "N-C₁₋₆alquiloamino" y N-(C₁₋₆alquil)amino incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino" y N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino, di-(N-butil)amino y N-etil-N-metilamino. Ejemplos de "C₂₋₆alquenilo" son C₂₋₆alquenilo y C₂₋₃alquenilo, e incluyen vinilo, alquilo y 1-propenilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₃alquil) sulfamoilo" y "N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo" son N-(C₁₋₃alquil)sulfamoilo, N-(metil)sulfamoilo y N-(etil) sulfamoilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₆alquil)₂ sulfamoilo" son N,N-(C₁₋₃alquil)₂ sulfamoilo, N,N-(dimetil) sulfamoilo y N-(metil)-N-(etil) sulfamoilo. Ejemplos de "N-(C₁₋₆alquil) carbamoilo" y "N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo" son N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N-(C₁₋₃alquil)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Ejemplos de "N,N-(C₁₋

✓ 62

" C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo" y " N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo" son N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-2} alquil) $_2$ carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Ejemplos de "(grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo" incluyen piperidin-1-ilmetilo, piperidin-1-iletilo, piperidin-1-ilpropilo, piridilmetilo, 3-morfolinpropilo, 2-morfolinatil y 2-pirimid-2-iletil. 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 benzilo, 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} cicloalquilo C_{1-6} alquilo" incluyen ciclopropilmetilo y 2-ciclohexilpropilo. Ejemplos de " C_{1-6} alcoxycarbonilamino" incluyen metoxycarbonilamino y *t*-butoxycarbonilamino.

En esta especificación, se emplean términos compuestos para describir grupos comprendiendo más de una funcionalidad como aril C_{1-6} alquilo. Estos términos se deben interpretar según los entiende una persona con destrezas en el arte. Por ejemplo aril C_{1-6} alquilo comprende C_{1-6} alquilo sustituido por arilo y dicho grupo incluye benzilo, 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 lo suficientemente alcalina, por ejemplo una sal de adición de ácido con por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido acético, clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente, una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que es lo suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que contiene un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-

62⁶³

hidroxietil)amina.

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

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) conteniendo el 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 el alcohol inicial. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables de carboxi incluyen ésteres de C₁₋₆alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres de C₁₋₆alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de talidilo, ésteres de C₃₋₆cicloalcoxicarboniloxiC₁₋₆alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C₁₋₆alcoxicarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) conteniendo un grupo hidroxí incluye ésteres inorgánicos como ésteres de fosfato y éteres de α -aciloxialquilo y compuestos relacionados los cuales, como resultado de la hidrólisis *in vivo* de la degradación del éster, producen el grupo hidroxí inicial. Ejemplos de éteres de α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilopropioniloxi-metoxi. Un conjunto de ésteres hidrolizables *in vivo* de los grupos de formación de éster para hidroxí incluyen alcanilo, benzoilo, fenilaceto y benzoilo y fenilaceto sustituidos, alcoxicarbonilo (para obtener ésteres de alquilo carbonato), dialquilcarbamoilo y *N*-(*N,N*-dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para obtener carbamatos), *N,N*-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de radicales en el benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados de un átomo de nitrógeno de un anillo a través del grupo metileno en la posición 3- o 4- del anillo de benzoilo.

Un valor apropiado para la amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) conteniendo un grupo carboxi es por ejemplo

64:

un N - C_{1-6} alquilo o N,N -di C_{1-6} alquilo amida tal como N -metilo, N -etilo, N -propilo, N,N -dimetilo, N -etil- N -metilo o N,N -dietil amida.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y / o centros geométricos isoméricos (isómeros E - y Z -), y se debe entender que la invención abarca todos los isómeros ópticos, los diastereoisómeros y los isómeros geométricos que poseen la capacidad inhibidora HDAC.

La invención se relaciona con cualquier y toda forma tautómera de los compuestos de la fórmula (I) que poseen la capacidad inhibidora HDAC.

Otros valores del Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , n y p son los siguientes. Aquellos valores se pueden emplear cuando sea pertinente con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante.

El Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piradazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo, o furanilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K.

El 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, piradazin-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 o triazin-6-ilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K.

El Anillo A es un piridilo, quinolilo, pirimidilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piradazinilo, pirazinilo, tiazilo o furanilo.

El Anillo A es un piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, quinolin-8-ilo, piradizin-2-ilo, furan-3-ilo, morfolinilo, tiazol-2-ilo, pirimidin-6-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-4-ilo.

El Anillo A es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, quinolin-8-ilo, piperidin-4-ilo o piperazin-4-ilo.

65
X

R^1 es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, o un grupo (B-E-); donde R^1 , incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o C_{1-6} acanoilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{1-8} alcanoilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

Q es ciano, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoiloxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o más Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{3-8} cicloalquilo C_{1-6} alquilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, fenilo o fenil C_{1-6} alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre $-N(R^a)-$, $-O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $OC(O)N(R^a)-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-S(O)_n$, $-SO_2N(R^a)-$, $-N(R^a)SO_2-$; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-6} alquilo sustituido

66
B

opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, C₁₋₆alcoxi o *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂ amino.

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N*-propilamino, *N*-butilamino, fenilo, naftiletilo, piperizin-1-ilo, piperdin-1-ilo, piperdin-4-ilo, 2-(tiometil)-pirimidin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iletilo, piperdin-1-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, metilo, etilo, etoxi, *N,N*-(dietil)amino, *N,N*-(dibutil)amino, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano hidroxilo, metoxi, *N,N*-(dimetil)amino o metilcarbonilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metilbutilo, butilo, acetilo, benzilo, 3-(pirrol-1-il)propilo pirrolidin-2-ona-(5S)-metilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o metilo;

Q es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarboniloxi, metoxycarbonilo, *t*-butoxicarbonilamino, fenilo o un grupo (B"-E"-); donde Q, incluyendo el grupo (B"-E"-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, benzilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3-morfolinpropilo, 2-morfolinetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-morfolinpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-piperidin-1-iletilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, piridin-3-ilmetilo o imidazol-1-ilpropilo; donde B, B' y B'' se pueden

67

sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)-, -NHC(O)-, -N(R^a)C(O)O-; donde R^a es hidrógeno o metilo sustituido opcionalmente por uno o varios F;

D y F se seleccionan independientemente entre fluoro, metoxi o etoxi.

R¹ es fluoro, cloro, amino, metilo, metoxi, 3-morfolin-4-ilpropilamino, (3-morfolin -4-il) etilamino, acetilo, benzilo, metoxycarbonilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletotoxi, 3-morfolinpropoxi, N-(2-fluorofenil)propanamida, 4-(dietilamin)fenilcarbonilmetilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino, 2-piperidin-1-iletilamino, 2-[N,N-(dietil)amino]etilamino, piridina -3-ilmetilamino, 3-piperidin -1-ilpropilamino, imidazol-1-ilpropilamino, 3-metoxipropilamino, 3-morfolinpropilamino, piperazin-1-ilo, N-etilamino, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1-(3-fenoxi)propilo, 1-(3-cianofenil)metilo, 1-(4-cianofenil)metilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, 1-(3-benziloxi)propilo, 3-metoxibenzilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-(metilcarboniloxi)etilo, 3-(pirrol-1-il)propilo, 1-[3-(2-metoxietoxi)]propilo, 2-(4-acetamidafenioxi)etilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)propilo, 2-[(2-metoxifenil)oxi]etilo, (1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)acetilo, 2-[N-(2-fluorofenil)ilacetamida]etilo, metoxycarbonilmetilo, 2-(etoxi)etilo, 4-metilopent-3-enilo, tetrahidropiran-2-ilmetilo, 1-(2*S*)-2-metilbutilo, 4-(benziloxi)butilo, 2-[4-(nitro)fenoxi]etilo, 2-[N,N-(dibutil)amino]etilamino, 3-[(N-metil-N-fenil)amino]propilamino, N-3-[2-(dimetilamino) etoxi]propilamino, 2-[4-(acetamido)fenoxi]etilo, 2-[4-(hidroxifenoxi)]etilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iletilo, piperdin-1-ilmetilo, 2-[4-(cloro) fenoxi]etilo, pirrolidin-2-ona- (5*S*) -metilo fenilaminocarboniloximetilo, ciclohexilaminocarboniloximetilo, 2-(tiometilo)-pirimidin-4-ilo o piridin-2-ilmetilo.

R¹ es halo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₃alcanoiloxi, N-(C₁₋₃alquil)amino, N,N-(C₁₋₃alquil)₂amino, C₁₋₃alcanoilamino, N-(C₁₋₃

68
J
b

alquil)₂carbamoilo.

R¹ es halo, amino, C₁₋₆alquilo o C₁₋₆alcoxi.

R¹ es halo, amino, metilo o metoxi.

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

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

m es 0 o 1.

m es 0.

m es 1.

R² es halo.

R² es fluoro o cloro.

R² es fluoro.

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

n es 0 o 1.

n es 0.

n es 1.

R³ es amino o hidroxilo.

R³ es amino.

R³ es hidroxilo.

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

R⁴ es halo, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi.

R⁴ es halo.

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

p es 0 o 1.

p es 0.

p es 1.

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

El Anillo A es piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo o

69
↓

furanilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R^1 es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, amino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, arilo, ariloxi, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, o un grupo (B-E-); donde R^1 , incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-) se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o C_{1-6} alcanoilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenilo, C_{1-8} alcanoilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo o (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

Q es ciano, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoiloxi, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo C_{1-6} alquilo, arilo, aril C_{1-6} alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C_{1-6} alquilo, fenilo o fenil C_{1-6} alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -

69/2

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-; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, C₁₋₆alcoxi o *N,N*-(C₁₋₆alkil)₂amino;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R² es fluoro o cloro;

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

R³ es amino o hidroxil;

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometil, trifluorometoxil, amino, carboxil o carbamoil;

p es 0, 1 o 2, donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes; o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

El Anillo A es piridin-4-il, piridin-3-il, piridin-2-il, quinolin-8-il, pirimidin-6-il, pirimidin-5-il, pirimidin-4-il, morfolin-4-il, piperidin-4-il, piperidin-3-il, piperidin-2-il, piperazin-4-il, piridazin-5-il, pirazin-6-il, tiazol-2-il, tien-2-il, tieno[3,2d] pirimidinil, tieno[3,2b] pirimidinil, tieno[3,2b] piridinil, purin-6-il o triazin-6-il; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metil, etil, propil, metoxil, *N*-metilamino, *N*-etilamino, *N*-propilamino, *N*-butilamino, fenil naftiletil, piperazin-1-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, 2-(tiometil)-pirimidin-4-il, tetrahidrofurán-2-ilmetil, tetrahidropirán-2-ilmetil, 1,2,5-tiadiazol-3-ilet, piperidin-1-ilmetil, piridin-2-ilmetil, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y

71

donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, metilo, etilo, etoxi, *N,N*-(dietil)amino, *N,N*-(dibutil)amino, o un grupo (B'-E'); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxilo, metoxi, *N,N*-(dimetil)amino o metilcarbonilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metilbutilo, butilo, acetilo, benzilo, 3-(pirrol-1-il)propilo o pirrolidin-2-ona-(5*S*)-metilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o metilo;

Q es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarboniloxi, metoxycarbonilo, *t*-butoxicarbonilamino, fenilo o un grupo (B''-E''); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, benzilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3-morfolinpropilo, 2-morfolineto, 2-pirrolidin-1-iletulo, 3-morfolinpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-piperidin-1-iletulo, 3-piperidin-1-ilpropilo, piridin-3-ilmetilo o imidazol-1-ilpropil; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -N(R^a)-, -O-, -C(O)-NHC(O)-, N(R^a)C(O)O-; donde R^a es hidrógeno o metilo sustituido opcionalmente por uno o varios F;

D y F se seleccionan independientemente entre fluoro, metoxi o etoxi; m es 0, 1, o 2; donde los valores de R¹ pueden ser iguales o diferentes; R² es fluoro;

n es 0 o 1;

72

R^3 es amino;

R^4 es halo;

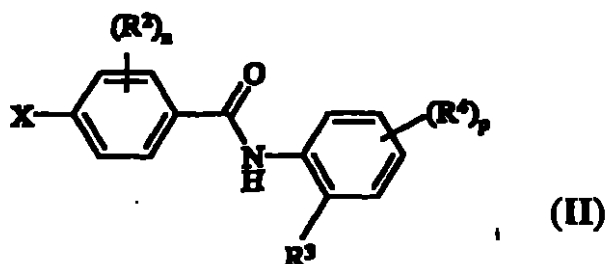
p es 0, 1 o 2, donde los valores de R^4 pueden ser iguales o diferentes;
o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

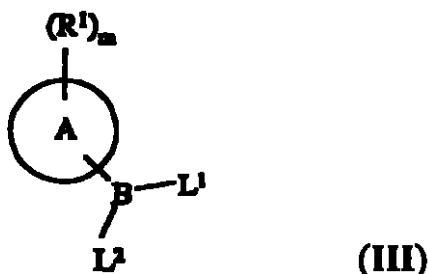
En otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención dispone un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, proceso (donde Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , n y p son, salvo si se dispone en contrario, como se define en la fórmula (I)) que comprende:

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

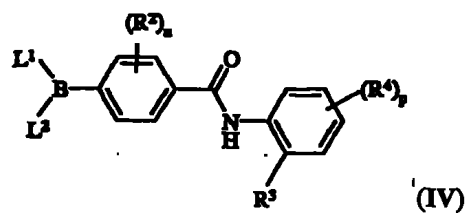


donde X es un grupo reactivo, con un compuesto de la fórmula (III)

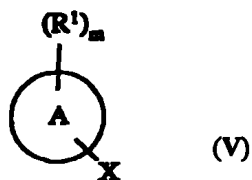


donde L^1 y L^2 son ligandos;

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

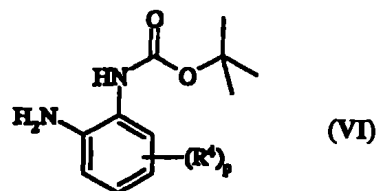


donde L^1 y L^2 son ligandos, con un compuesto de la fórmula (V)

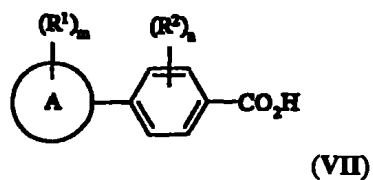


donde X es un grupo reactivo; o

(c) La reacción, en presencia de cloruro 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)



y posteriormente, si es necesario:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I); y / o
- ii) extraer cualquier grupo de protección.

74

Una base apropiada para el proceso (a), (b) o (c) es por ejemplo una amina orgánica base 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 un hidróxido alcali o un metal 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 como etóxido de sodio.

Un grupo reactivo X apropiado es por ejemplo halo, alcoxi, ariloxi o un grupo sulfoniloxi por ejemplo un cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi o un grupo tolueno-4-sulfoniloxi. Las reacciones se desarrollaron en forma conveniente en presencia de un solvente o diluyente inerte apropiado por ejemplo un alcohol o un éster como metanol, etanol, isopropanol o etil acetato, un solvente halogenado como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, un solvente aromático como el tolueno o un solvente aprótico dipolar como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilosulfoxida. Las reacciones se desarrollan en forma conveniente a una temperatura en el rango por ejemplo de 10 a 250°C, preferiblemente en el rango de 40 a 80°C;

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, (1-4C)alcoxi o (1-6C)alquilo, por ejemplo un ligando hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo. Como alternativa, los ligandos L^1 y L^2 pueden estar enlazados de forma que, junto con el átomo de boro al cual están adheridos, forman un anillo. Por ejemplo L^1 y L^2 juntos pueden definir un grupo oxi-(2-4C)alquilen-oxi por ejemplo un grupo oxietilenoxi u oxitrimetilenoxi de manera que junto con el átomo de boro al cual están enlazados forman un grupo ácido éster cíclico bórico;

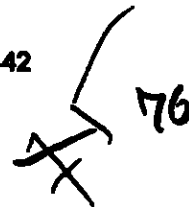
Un catalizador apropiado para el proceso (a) o (b) incluye, por ejemplo un catalizador metálico como un catalizador de paladio(0),

21 15

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 se puede agregar un iniciador de radicales libres en forma conveniente, por ejemplo un compuesto azo como azo(bisisobutironitrilo);

Se apreciará que algunos de los diferentes radicales del anillo en los compuestos de la presente invención se pueden introducir por medio de unas reacciones de sustitución aromática estándar o se pueden generar por medio de unas modificaciones del grupo funcional convencional bien sea antes o inmediatamente después de los procesos citados arriba, y como tal se incluyen en el proceso materia de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen por ejemplo la introducción de un radical por medio de una reacción de sustitución aromática, la reducción de sustituyentes, la alquilación de sustituyentes y la oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de la reacción de dichos procesos son bien conocidos en el arte de la química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando un ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando por ejemplo un haluro acilo y un ácido Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro alquilo y un ácido Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts y la introducción de un grupo halo. Ejemplos particulares incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino por ejemplo la hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de un ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o a alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones citadas en la presente puede ser necesario / deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Aquellos con destreza en el arte conocen bien las instancias en las cuales la protección es necesaria o deseable, y unos métodos de



protección apropiados. Se pueden emplear grupos de protección convencionales de conformidad con prácticas estándar (para ilustración consultar T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto si los reactivos incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones citadas aquí.

Un grupo de protección apropiado para un grupo amino o alquilamino es por ejemplo un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo por ejemplo benzilóxicarbonilo o un grupo aroilo por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección de los grupos de protección anteriores necesariamente varían según la elección del grupo de protección. Así por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo se puede extraer por ejemplo por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente un grupo acilo como un grupo *t*-butoxicarbonilo se puede extraer por ejemplo, por medio del tratamiento con un ácido apropiado como el ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o el ácido trifluoroacético y un grupo arilmetóxicarbonilo como un grupo benzilóxicarbonilo se puede extraer por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono, o por medio del tratamiento con ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) bórico. Un grupo de protección alterno apropiado para un grupo amino primario es por ejemplo un grupo ftaloilo que se puede extraer mediante el tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo de protección apropiado para un grupo hidroxilo es por ejemplo un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como el acetilo, un grupo aroilo por ejemplo benzoilo o un grupo arilmetilo por ejemplo benzilo. Las condiciones de desprotección de los grupos de protección anteriores necesariamente varían según la elección del grupo de protección. Así por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o un grupo aroilo

2677

se puede extraer por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente se puede extraer un grupo arilmetilo como un grupo benzilo por ejemplo por hidrogenación sobre un catalizador como paladio sobre carbono.

Un grupo de protección apropiado para un grupo carboxi es por ejemplo un grupo de esterificación por ejemplo un grupo metilo o etilo que se puede extraer por ejemplo por hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que se puede extraer por ejemplo por medio del tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como el ácido trifluoroacético o por ejemplo un grupo benzilo que se puede extraer por ejemplo por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono.

Los grupos de protección se pueden extraer en cualquier etapa conveniente en la síntesis empleando unas técnicas convencionales muy conocidas en el arte de la química.

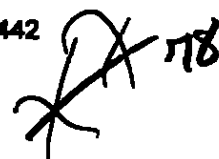
Análisis Biológicos

Se pueden emplear los siguientes análisis para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores HDAC, como inhibidores *in vitro* de histonas deacetilasas agrupadas de extractos nucleares preparados a partir de la línea celular del cáncer cervicouterino humano HeLa, como inhibidores *in vitro* HDAC1 recombinante humano producido en células de insectos Hi5, y como inductores *in vitro* de la acetilación de la Histona H3 en células completas.

(a) Análisis de Enzimas *In Vitro* de Histonas Deacetilasas Mezcladas

Se cribaron inhibidores HDAC frente a histonas deacetilasas mezcladas de extractos nucleares preparados a partir de la línea celular del cáncer cervicouterino humano HeLa.

Los análisis de deacetilasa se efectuaron en una reacción en 40 μ l. Se mezclaron 2.5 μ g del extracto nuclear diluido en 15 μ l de la solución amortiguadora de reacción (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂) bien sea con una solución amortiguadora sola (5 μ l) o

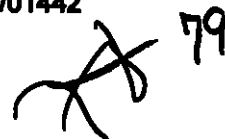


con un compuesto conteniendo una solución amortiguadora (5 μ l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 25 μ M de sustrato Fluor-de-Lys (Biomol) diluidos en 20 μ l de solución amortiguadora a la reacción y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por medio de la adición de un volumen igual (40 μ l) de revelador Fluor de Lys (Biomol) conteniendo Tricostatina A a 2 μ M. Se permitió que la reacción se desarrollara durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego la fluorescencia se midió a una excitación de longitud de onda de 360 nM y una emisión de longitud de onda de 465 nM. Los valores IC_{50} para los inhibidores de la enzima HDAC se determinaron con la preparación de las curvas de desempeño de la respuesta a la dosis con compuestos individuales y determinando la concentración del inhibidor produciendo una reducción del cincuenta por ciento en la señal máxima (sin inhibidor de control).

(b) Análisis de la Enzima *in vitro* de HDAC1 recombinante

Se cribaron inhibidores HDAC frente a HDAC1 recombinante humano producido en células Hi5 de insectos. La enzima se clonó con una etiqueta FLAG en el terminal C del gen y se purificó por afinidad empleando azarosa Anti-FLAG M2 de SIGMA (A2220).

Los análisis de deacetilasa se efectuaron en una reacción en 50 μ l. Se mezclaron 75mg de la enzima diluida en 15 μ l de la solución amortiguadora de la reacción (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$) bien sea con una solución amortiguadora sola (5 μ l) o con un compuesto conteniendo una solución amortiguadora (10 μ l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 50 μ M de sustrato de Fluor-de-Lys (Biomol) diluido en 25 μ l de solución amortiguadora a la reacción y se incubó durante una hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por medio de la adición de un volumen igual (50 μ l) de revelador Fluor de Lys (Biomol) conteniendo Tricostatina A a 2 μ M. Se permitió que la reacción se desarrollara durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego la fluorescencia se midió a una excitación de longitud de onda de 360 nM y una emisión de longitud de onda de 465 nM. Los valores IC_{50} para los inhibidores de la enzima HDAC se determinaron con la preparación de las



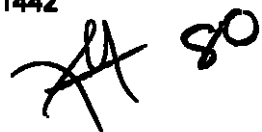
curvas de respuesta de dosis con compuestos individuales y determinando la concentración del inhibidor produciendo una reducción del cincuenta por ciento en la señal máxima (sin inhibidor de control).

(c) Análisis de la Enzima *in vitro* de la Actividad de la Histona Deacetilasa en Células Completas.

Acetilación de la histona H3 en células completas utilizando la inmunohistoquímica y el análisis empleando el ArrayScan Cellomics. Se sembraron células A549 en placas de 96 pozos a 1×10^4 células / pozo, y se dejó que se adhirieran durante la noche. Se trataron con inhibidores durante 24 horas y luego se fijaron en formaldehído a 1.8% en solución salina amortiguadora tris (TBS) durante una hora. Las células se permeabilizaron con metanol helado durante 5 minutos, se enjuagaron con TBS y luego se bloquearon en TBS con leche en polvo seca y baja en grasa al 3% durante 90 minutos. Luego las células se incubaron con anticuerpos policlonales específicos para la histona acetilada H3 (Upstate #06-599) diluidos a 1 en 500 en TBS con leche al 3% durante una hora. Las células se enjuagaron tres veces con TBS y luego se incubaron con anticuerpos secundarios conjugados con fluoresceína (Molecular Probes #A11008) y Hoechst 333542 (1 $\mu\text{g/ml}$) (Molecular Probes #H3570) en TBS con albúmina de suero bovino al 1% (Sigma #B6917) durante una hora. El anticuerpo sin enlazar se extrajo por medio de tres enjuagues con TBS, y después del enjuague final se agregaron 100 μl de TBS a las células y las placas se sellaron y analizaron usando el ArrayScan Cellomics.

Los valores EC_{50} de los inhibidores HDAC se determinaron por medio de las curvas de desempeño de la respuesta a la dosis con compuestos individuales y luego determinando la concentración del inhibidor produciendo un cincuenta por ciento de la señal máxima (compuesto de control de referencia - Tricostatina A (Sigma)).

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula (I) varían de acuerdo con el cambio estructural como es de esperar, en general la actividad de los compuestos de la Fórmula I se puede demostrar a las siguientes concentraciones o dosis, en una o varias de las



pruebas anteriores (a) y (b):-

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 otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define arriba en asocio con un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición puede ser en una forma apropiada para su administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para una inyección parenteral (incluyendo intravenosa, sub-cutánea, intramuscular, intravascular o como infusión), como una solución estéril, una suspensión o una emulsión, para administración tópica como un ungüento o una crema para una administración rectal como un supositorio.

En general las anteriores composiciones se pueden preparar en forma convencional utilizando unos excipientes convencionales.

El compuesto de la fórmula (I) normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el rango de 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir aproximadamente 0.1-100 mg/kg, y normalmente esto dispone una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria como una tableta o una cápsula por lo general va a contener por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. Sin embargo necesariamente la dosis diaria variará dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta de administración en particular y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por lo tanto, el facultativo tratando cualquier paciente en particular determinará la dosis óptima.

Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, son unos inhibidores efectivos del ciclo celular (agentes contra la proliferación de células), propiedad que

se considera proviene de sus propiedades de inhibición de HDAC. También creemos que los compuestos de la presente invención pueden estar comprometidos en la inhibición de la angiogénesis, en la activación de las apoptosas y en la diferenciación. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o en patologías médicas mediadas solo o parcialmente por enzimas HDAC, es decir que los compuestos se puedan utilizar para producir un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente que necesite este tratamiento. Así los compuestos de la presente invención proveen un método para tratar la proliferación de células malignas caracterizadas por la inhibición de las enzimas HDAC, es decir que los compuestos se pueden emplear para producir un efecto contra la proliferación, mediado solo o en parte por la inhibición de HDACs.

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

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para su uso como un medicamento.

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

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se dispone un método para producir un efecto inhibidor de la HDAC en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un

2/82

compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción del efecto inhibidor en el ciclo celular (contra la proliferación celular) en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se dispone un método para producir un efecto inhibidor sobre el ciclo celular (contra la proliferación celular) en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se dispone un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba.

De acuerdo con otra característica de la invención, hay un compuesto 74a de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer.

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

En otro aspecto de la presente invención, se dispone el uso de un

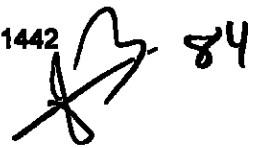


compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, en la manufactura de un medicamento para el uso en el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el linfoma y la leucemia.

En otro aspecto de la presente invención, se dispone un método para tratar el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el linfoma o la leucemia en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal o de un éster hidrolizable *in vivo* o de una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba.

Los tipos de cáncer que responden al tratamiento con la presente invención incluyen el cáncer de esófago, el mieloma, el cáncer hepatocelular, el cáncer de páncreas y el cáncer cervical, el tumor de Ewings, el neuroblastoma, el sarcoma de Kaposi, el cáncer de ovario, el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer de próstata, el cáncer de vejiga, el melanoma, el cáncer de pulmón [incluyendo el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC)], el cáncer gástrico, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de cerebro, el cáncer renal, el linfoma y la leucemia. Además se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso en un método para tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades auto inmunes y enfermedades alérgicas / atópicas.

En particular se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso en un método para tratar la inflamación de las articulaciones (especialmente la artritis reumatoidea, la artrosis y la gota), la inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa y gastritis), la inflamación de la piel (especialmente soriasis, eccema, dermatitis), la



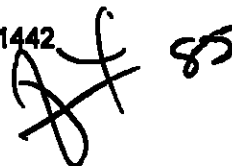
esclerosis múltiple, aterosclerosis, espondiloartropatías (espondiloartritis anquilosante, artritis soriática, artritis relacionada con la colitis ulcerativa), las neuropatías relacionadas con SIDA, lupus sistémico eritomatoso, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, síndrome disneico agudo del adulto, sepsis y hepatitis aguda y crónica (bien sea viral, bacteriana o tóxica).

Además se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades auto inmunes y enfermedades alérgicas / atópicas en un animal de sangre caliente como el hombre.

En particular se dispone un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, para el uso como un medicamento en el tratamiento de la inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoidea, artrosis y gota), la inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa y gastritis), la inflamación de la piel (especialmente soriasis, eccema, dermatitis), la esclerosis múltiple, la aterosclerosis, las espondiloartropatías (espondiloartritis anquilosante, artritis soriática, artritis relacionada con la colitis ulcerativa), las neuropatías relacionadas con SIDA, lupus sistémico eritomatoso, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, síndrome disneico agudo del adulto, sepsis y hepatitis aguda y crónica (bien sea viral, bacteriana o tóxica).

Además se dispone el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define más arriba, en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades auto inmunes y enfermedades alérgicas / atópicas en un animal de sangre caliente como el hombre.

Como se manifestó arriba, el tamaño de la dosis requerida para el



tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad en particular de proliferación celular necesariamente deberá variar dependiendo del anfitrión tratado, de la ruta de administración y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Se prevé una unidad de dosis en el rango por ejemplo, 1-100 mg/kg, preferiblemente 1-50 mg/kg.

La actividad inhibidora HDAC definida más arriba se puede aplicar como una terapia única o puede comprender, además de un compuesto de la invención, una o varias sustancias y / o tratamientos diferentes. Este tratamiento conjunto se puede alcanzar por medio de la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica, la utilización de una combinación de diferentes formas de tratamiento es una práctica normal para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica, el (los) otro(s) componente(s) del citado tratamiento conjunto, además del tratamiento para la inhibición del ciclo celular definido arriba pueden ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Esta quimioterapia puede incluir una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

- (i) otros agentes inhibidores del ciclo celular que funcionan con los mismos mecanismos o con mecanismos diferentes a los que se definieron arriba, por ejemplo inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK), en particular inhibidores CDK2;
- (ii) agentes citostáticos como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifén, toremifén, raloxifén, droloxifén, iodoxifén), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestan), antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas de LHRH (por ejemplo acetato de goserelin, luprolida), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo finasterida), agentes anti invasivos (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función de activador del receptor de urocinasa plasminogén) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen por ejemplo factor

96

de crecimiento vascular endotelial, factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento derivado de los trombocitos y el factor de crecimiento del hepatocito. Dichos inhibidores incluyen el factor de crecimiento de los anticuerpos, el factor de crecimiento del receptor de anticuerpos, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la cinasa serina / treonina);

(iii) fármacos contra la proliferación / antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se emplean en la oncología médica, como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo, purina y análogos de adenosina, arabinosida citosina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados del platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilosantes (por ejemplo mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfano, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes contra el ciclo celular (por ejemplo vinca alcaloides como vincristina y taxoides como taxol, taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan);

(iv) agentes antiangiogénicos que trabajan con mecanismos diferentes a aquellos descritos arriba (por ejemplo receptores de la tirosina cinasa como Tie-2, inhibidores de la función integrin $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxina, talidomida) e incluyendo agentes dirigidos al sistema vascular; y

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

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

Además de su utilización en la medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres hidrolizables *in vivo* o las amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de los sistemas de pruebas *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los

87

inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Para el beneficio del lector, en la presente cuando se describe una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la fórmula (I), o el uso de un compuesto de la fórmula (I) como un medicamento, o el uso de un compuesto de la fórmula (I) en un método para el tratamiento, o el uso de un compuesto de fórmula (I) en la manufactura de un medicamento, o el uso de un compuesto de fórmula la (I) en el tratamiento del cáncer, se debe entender que aquí la definición del compuesto de la fórmula (I) incluye los compuestos N-(2-amino-6-hidroxifenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida;

N-(2-amino-6-metilfenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-aminofenil)-4-(1-*t*-butoxicarbonilhomopiperazin-4-il)benzamida; y N-(2-aminofenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida.

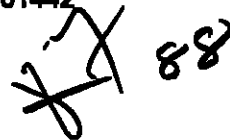
Ahora se ilustrará la invención en los siguientes Ejemplos en los cuales por lo general:

(i) las operaciones se desarrollaron a temperatura ambiente, es decir en el rango de 17 a 25°C y bajo la atmósfera de un gas noble como el argón, salvo si se define en contrario;

(ii) las evaporaciones se efectuaron por evaporación por rotación al vacío y los procedimientos de preparación se efectuaron después de extraer los residuos sólidos por filtración;

(iii) cromatografía en columna (por procedimiento instantáneo) y cromatografía de líquidos de presión media (MPLC) se efectuó en gel de sílice Merck Kiesel (Art 9385) o de sílice Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) de fase inversa obtenida en E. Merck, Darmstadt, Alemania o la cromatografía de líquidos de presión alta (HPLC) efectuada en sílice de fase inversa C18, por ejemplo en un Dynamax C-18 60Å columna preparativa de fase reversa;

(iv) los rendimientos, cuando están presentes, no son necesariamente el máximo alcanzable;



(v) en general, las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) se confirmaron mediante una resonancia magnética (NMR) y / o por medio de unas técnicas de espectro de masa; se obtuvieron datos del espectro de masa del bombardeo de átomos rápidos (FAB) usando un espectrómetro Platform y cuando era lo indicado, se recolectaron datos de iones positivos o negativos; los valores de las variaciones químicas NMR se midieron en la escala delta [se determinó el espectro del protón de la resonancia magnética utilizando un espectrómetro Jeol JNM EX 400 operando a una intensidad de campo de 400 MHz, un espectrómetro Varian Gemini 2000 operando a una intensidad de campo de 300MHz o un espectrómetro Bruker AM300 operando a una intensidad de campo de 300MHz]. Se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, unitario; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio;

(vi) por lo general los intermedios no fueron plenamente caracterizados y la pureza se evaluó por medio de una cromatografía en capa delgada, HPLC, infrarrojo (IR) y / o el análisis NMR;

(vii) no se corrigieron los puntos de fusión y se determinaron empleando un aparato de punto de fusión automático Mettler SP62 o con un aparato de baño de aceite; los puntos de fusión de los productos finales de la fórmula (I) se determinaron después de la cristalización a partir de un solvente orgánico convencional como etanol, metanol, acetona, éter o hexano, solos o en una mezcla;

(viii) Se utilizaron las siguientes abreviaturas:-

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfoxida

THF tetrahidrofurano

Ejemplo 1

N-(2-Aminofenil)-4-piridin-4-ilbenzamida

Se revolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-4-ilbenzamida (Método 1; 100 mg, 0.26 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. Se recolectó el precipitado

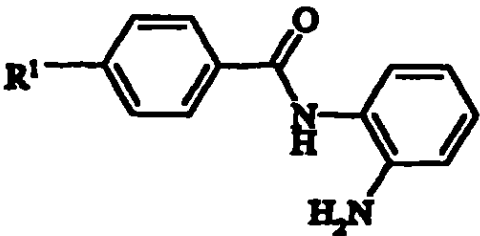
[Handwritten signature] 89

resultante por filtración y se lavó con iso-hexano y dietil éter y se secó al vacío para obtener el compuesto del título como su clorhidrato (43 mg, 46%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 7.31 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.40 (d, 2H), 8.96 (d, 2H), 10.62 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 290.

Ejemplo 2

Utilizando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1, el material de partida apropiado N-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-benzamida se hizo reaccionar para obtener los compuestos descritos en la Tabla 1. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su sal de clorhidrato.

Tabla 1



Nota	R ¹	Datos Analíticos	SM
1	quinolin-8-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 7.37 (t 1H), 7.49 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 9.04 (dd, 1H), 10.75 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 340.	Mét 2
2	piridin-3-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.83 (d, 1H),	Mét 3



		9.25 (s, 1H), 10.60 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 290.	
3	piridin-2-ilo Sal de ácido fórmico	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 6.63 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.22 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 290.	Mét 4
4	6-(metoxi)-1,2-pirazin-3-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 4.09 (s, 3H), 7.32 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 8.24 (m, 5H), 10.46 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 321.	Mét 5
5	furan-3-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 7.09 (s, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.83 (d, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 279.	Mét 6
6	2-metilpiridin-4-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 2.82 (s, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.31 (m, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 10.51 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 304.	Mét 7
7	2-fluoropiridin-4-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 7.26-7.33 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 10.50 (s,	Mét 8

91

		1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 308.	
8	tiazol-2-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 7.39 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 10.77 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 296.	Mét 9
9	2-amino-pirimidin-6-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 7.32 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.30 (m, 4H), 8.51 (d, 1H), 10.64 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 306.	Mét 10
10	pirimidin-6-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 7.33 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 8.25 (m, 3H), 8.40 (d, 2H), 8.95 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.52 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 291.	Mét 11
11	2-cloro-pirimidin-6-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 7.39 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.39 (d, 2H), 8.93 (d, 1H), 10.72 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 325.	Mét 12

Ejemplo 3

N-(2-Aminofenil)-4-morfolinbenzamida

Se agregó una solución de 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17; 104 mg, 0.5 mmol) en DMF (1.6 ml) a ácido 4-morfolinbenzoico (149 mg, 0.5 mmol) seguido por 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-

4/92

triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (Método 18, 138 mg, 0.5 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se extrajo al vacío y el residuo resultante se fraccionó entre etil acetato y agua. La fase orgánica se separó, luego se lavó con agua, solución salina y se secó sobre sulfato de sodio y después se filtró. Los extractos orgánicos se concentraron a la mitad y se agregó una solución de cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante otras 64 horas y el precipitado resultante se recolectó por filtración. Este sólido se purificó por HPLC desencadenado por la masa preparativa, levigado con un gradiente incremental de acetonitrilo en agua (que contiene 5% (v/v) de una solución de ácido fórmico en metanol al 1% (v/v)) para obtener el compuesto del título (17 mg, 12%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 3.25 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 4.83 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.31 (brs, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 298.

Ejemplo 4

N-(2-Aminofenil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida

Se revolvió y disolvió N-(2-Aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5, 48 mg, 0.16 mmol) en DMF anhidro (2 ml) a temperatura ambiente. Se agregó carbonato de potasio (23 mg, 0.16 mmol) seguido de yodometano (0.01 ml, 0.16 mmol) y la mezcla se revolvió durante 3 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (16 mg, 32%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.70 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 4.84 (b, 2H), 6.57 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 9.54 (b, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 310.

Ejemplo 5

4293

N-(2-Aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida

Se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 ml, 20 mmol) a una solución mezclada de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)benzamida (Método 15, 693 mg, 1.40 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se filtró y lavó con dietil éter. El sólido resultante se disolvió en agua y se alcalinizó a un pH 12 con una solución 2M de hidróxido sódico acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (338 mg, 82%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.52 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.60 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 4.84 (br, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.53 (br, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 296.

Ejemplo 6**N-(2-Aminofenil)-4-(1-metilpiperazin-4il)benzamida**

Se disolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(1-metilpiperazin-4-il) benzamida (Método 16, 196 mg, 0.48 mmol) en una solución 1M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (7.2 ml, 7.2 mmol) y se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se lavó con dietil éter. Al sólido se le agregó una solución 2M de hidróxido sódico acuoso (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (16 mg, 11%); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.36 (s, 3H), 2.57 (t, 4H), 3.33 (t, 4H), 3.88 (br, 2H), 6.81 (m, 2H), 6.91 (d, 2H) 7.06 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.80 (m, 2H); Espectro de Masa: M+H⁺ 311.

Ejemplo 7**N-(2-Aminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminopropil)-pirimidin-6-il]benzamida**

Se disolvió triclorhidrato N-(2-Aminofenil)-4-[2-(3-

morfolinaminopropil)-pirimidin-6-il] benzamida (Método 19, 28 mg, 0.052 mmol) en agua (2 ml) y se alcalinizó a un pH 10 con la adición de una solución de hidróxido de amonio acuosa al 28% (2 gotas). El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó al vacío a 40°C durante la noche para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (9 mg, 40%); NMR (DMSO-d₆): 1.75 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.41 (brn, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 433.

Ejemplo 8

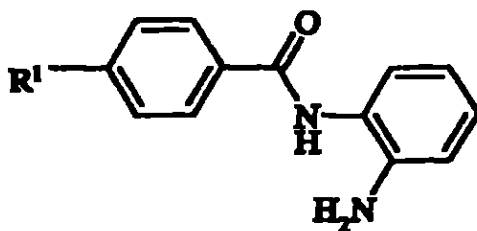
N-(2-Aminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminoetil)-pirimidin-6-il] benzamida

Se hizo reaccionar triclорhidrato N-(2-Aminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminoetil)-pirimidin-6-il] benzamida (Método 24, 22 mg, 0.042 mmol) en una forma análoga a la descrita en el Ejemplo 7 para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (12 mg, 68%); NMR (DMSO-d₆): 2.45 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.23 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 9.74 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 419.

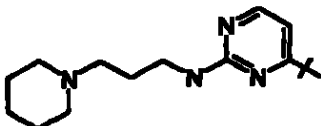
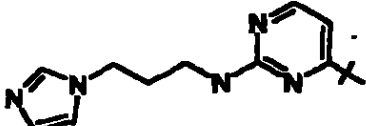
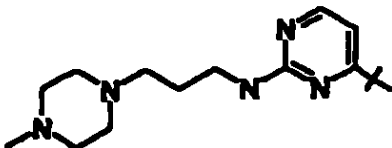
Ejemplo 9

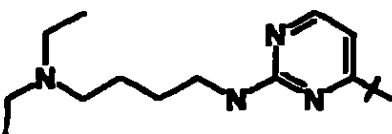
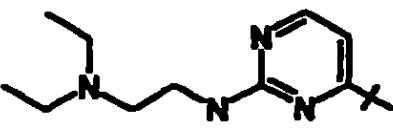
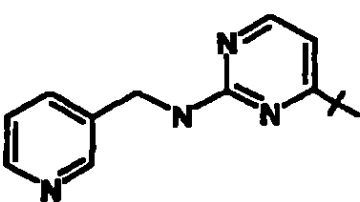
Empleando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar el material de partida apropiado N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)benzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 2. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su sal de clorhidrato.

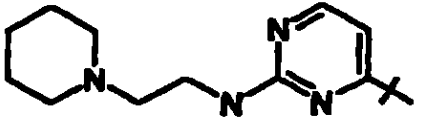
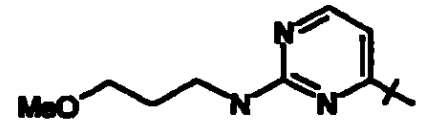
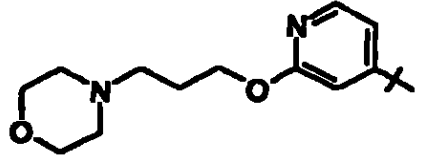
Tabla 2



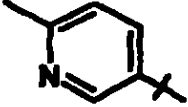
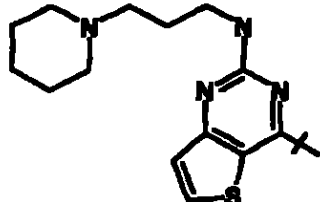
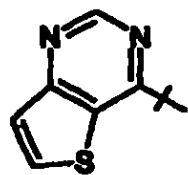
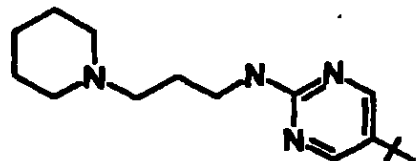
GH

Nota	R ¹	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.39 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.41 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.48 (d, 1H), 10.10 (s, 1H), 10.61 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 431.	Mét 29
2		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.17 (qn, 2H) 3.42 (m, 2H), 4.33 (t, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.75 (brm, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.26 (s, 4H), 8.45(d, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+M ⁺ 414.	Mét 30
3		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.08 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.49 (brm, 6H), 3.69 (brm, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.74 (brm, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.32 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 10.58 (s, 1H); <u>Espectro de</u> <u>Masa:</u> M+H ⁺ 446.	Mét 31
4		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.22(t, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.77	Mét 32

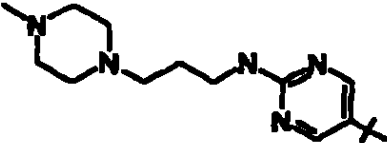
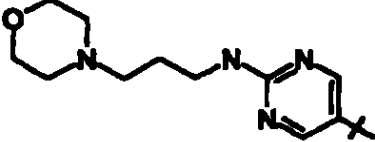
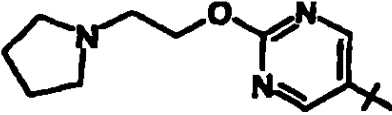
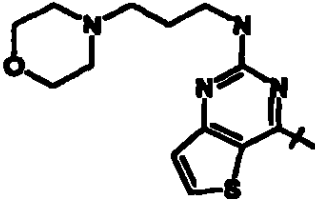
		(m, 2H), 3.08 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.98 (brs, 1H), 8.30 (m, 4H), 8.48 (d, 1H), 10.12 (s, 1H), 10.64 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 433.	
5		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.25(t, 6H), 3.22 (qn, 4H), 3.30 (q, 2H), 3.80 (brm, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.61 (brs, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 10.14 (brs, 1H), 10.57 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 405.	Mét 33
6		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 4.82 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.42 (s, 4H), 8.48 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.62 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 397.	Mét 34

7		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.41 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (brs, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.93 (brs, 1H), 10.51 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 417.	Mét 35
8		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.86 (qn, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.50 (brm, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 378.	Mét 36
9		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.25 (m, 2H) 3.08 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 10.67 (s, 1H), 11.26 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 433.	Mét 37

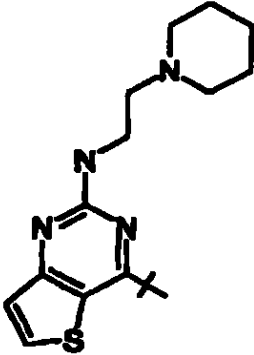
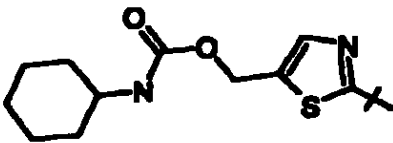
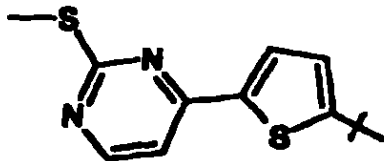
47 98

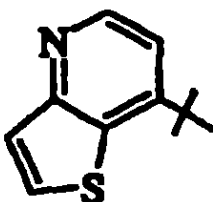
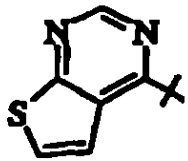
10		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.76 (s, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.75 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 304.	Mét 38
11		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.36 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 5H) 2.05 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 7.36 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.78 (brs, 1H) 10.59 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 487.	Mét 39
12		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 7.39 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.77 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 347.	Mét 40
13		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆): 1.39 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.81 (s, 2H), 10.17 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); <u>Espectro de</u>	Mét 41

99

		<u>Masa: M+H⁺ 431.</u>	
14		<u>Espectro NMR</u> (DMSO-d ₆): 2.03 (m, 2H), 2.82 (t, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.45 (m, 6H), 3.67 (m, 4H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.81 (s, 2H), 10.60 (s, 1H); <u>Espectro de Masa: M+H⁺</u> 446.	Mét 42
15		<u>Espectro NMR</u> (DMSO-d ₆): 2.00 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (d, 1H) 7.58 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.82 (s, 2H), 10.46 (s, 1H), 10.82 (s, 1H); <u>Espectro de Masa: M+H⁺ 433.</u>	Mét 43
16		<u>Espectro NMR</u> (DMSO-d ₆): 1.91 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 4.75 (t, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 9.11 (s, 2H), 10.60 (s, 1H), 10.80 (s, 1H); <u>Espectro</u> <u>de Masa: M+H⁺ 404.</u>	Mét 45
17		<u>Espectro NMR</u> : 2.10 (m, 2H). 3.06 (m, 2H), 3.21 (M, 2H), 3.43 (d, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.94 (m, 2H),	Mét 65

100
29

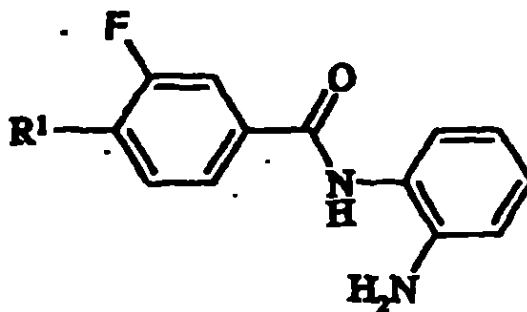
		7.37 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.37 (d 2H), 8.40 (d, 1H), 10.75, (s, 1H), 11.10 (brs, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 489.	
18		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.41 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.32 (q, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.92 (s, 1H), 10.63 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 474.	Mét 66
19		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 1.20 (m, 5H), 1.54 (d, 1H), 1.69 (d, 2H), 1.78 (d, 2H), 3.30 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.25 (d, 2H), 10.66 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 451.	Mét 67
20		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6): 2.59 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.15 (D	Mét 68

		1H), 8.65 (d, 1H), 9.75(s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 419.	
21		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 7.34 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 8.67 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 10.88 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 346.	Mét 74
22		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 7.37 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.33 (d, 2H), 9.21 (s, 1H), 10.73 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 347.	Mét 75

Ejemplo 10

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, el material de partida apropiado N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)benzamida se hizo reaccionar para obtener los compuestos descritos en la Tabla 3. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su sal de clorhidrato.

Tabla 3



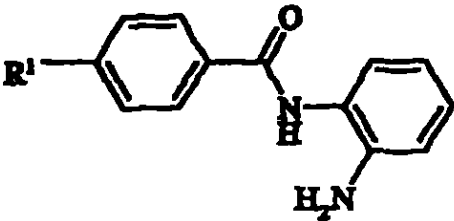
102

1	3-piridilo	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆): 7.40 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.10 (s, 1H). 10.76 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 308.	Mét 44
---	------------	--	--------

Ejemplo 11

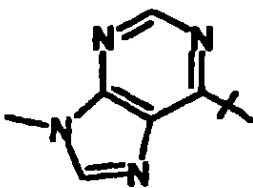
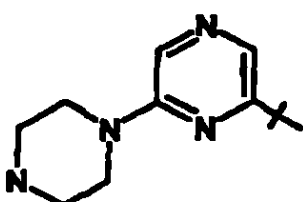
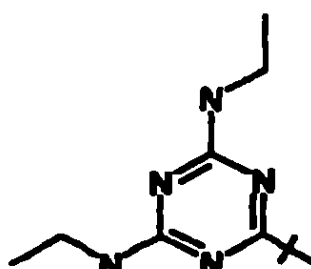
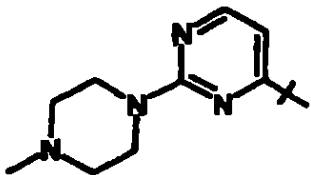
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 7, se hizo reaccionar el material de partida apropiado, sal de clorhidrato N-(2-aminofenil)-benzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 4. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su base libre.

Tabla 4



Nota	R¹	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.74 (m, 2H), 2.42 (brm, 4H), 3.34 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 6.62 (t, 2H), 6.81 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.09 (m, 3H), 9.72 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 432.	Mét 46

103

2		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 3.92 (s, 3H), 5.00 (brs, 2H), 6.63 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.98 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.82 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 345.	Mét 47
3		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.84 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.72 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 375.	Mét 48
4		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆ @ 373K) 1.22 (t, 6H) 3.43 (qn, 4H), 4.72 (brs, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), 9.44 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 378.	Mét 49
5		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 2.26 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.75 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 389.	Mét 50

~~104~~ 104

Ejemplo 12

N-(2-aminofenil)-4-[5-(piperidin-1-ilmetilo)-1,3-tiazol-2-il]benzamida

Se suspendió N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[5-(piperidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida (Método 51, 271 mg, 0.54 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 17 horas. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al aire para obtener el compuesto del título como su sal de clorhidrato. El sólido crudo se purificó empleando una columna Oasis MCX, se levigó con metanol / diclorometano (0-100%) luego con amonio 2M en metanol / metanol (0-20%) para obtener el compuesto del título como su base libre (119 mg, 56%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.40 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 9.78 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 402.

Ejemplo 13

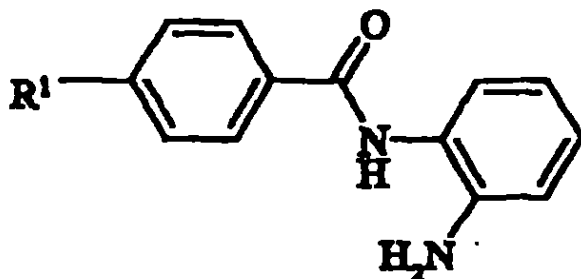
N-(2-aminofenil)-4-[2-({3-[2- (dimetilamino) etoxi] propil} amino) pirimidin-4-il] benzamida

A una solución de dimetilaminoetoxipropilamina (2.02 mg, 12.5 µmol) en N,N-dimetilacetamida (125 µl), se agregó una solución de N-(2-aminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]benzamida (Método 62, 2.2 se calentó a 50°C y se agitó durante un periodo de 16 horas, antes de evaporarla hasta que quedara seca para obtener el compuesto del título; Espectro de Masa: M+H⁺ 435.

Ejemplo 14

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 13, se hizo reaccionar N-(2-aminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]benzamida (Método 62) con la amina apropiada para obtener los compuestos descritos en la Tabla 5.

Tabla 5

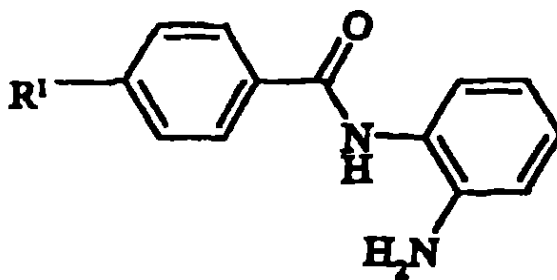


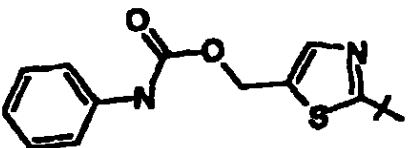
Nota	R¹	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro de Masa:</u> M+H⁺ 453.	CAS 53485- 07-7
2		<u>Espectro de Masa:</u> M+H⁺ 461.	CAS 3529-09- 7

Ejemplo 15

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 5, se hizo reaccionar el material de partida apropiado, sal de clorhidrato N-(2-aminofenil) benzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 6. Salvo si se indica en contrario, cada compuesto se obtuvo como su base libre.

Tabla 6



Nota	R'	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆): 4.93 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 8.10 (m, 5H), 9.78 (s, 1H), 9.83 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 445	Mét 70

Ejemplo 16

N-(2-aminofenil)-4-piperazin-1-ilbenzamida

A una solución de ácido benzoico 4-(4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il) (1.0 g, 3.3 mmol) y 1-(t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17, 0.68 g, 3.3 mmol) en DMF (10 ml) se agregó 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (1.1 g, 4.0 mmol) (Método 18). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó mediante una cromatografía instantánea (levigado con 4:1-1:1 isohexano / acetato de etilo). El producto se disolvió en 1,4-dioxano (2.5 ml) y se trató con una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2.5 ml). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido resultante se recolectó por filtración, se trató con una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (176 mg, 92%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.89 (t, 4H), 3.25 (t, 4H), 4.90 (s, 2H), 6.66 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.01 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 9.48 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 297.

107

Ejemplo 17

(RS)-N-(2-aminofenil)-4-piperidin-3-ilbenzamida

A una solución de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-3-ilbenzamida (2.0 g, 5.1 mmol) (Método 3) en etanol (20 ml) se agregó PtO₂ (200 mg) y la mezcla resultante se calentó a 80°C bajo una atmósfera de hidrógeno a 80 Bar durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar y se filtró y se evaporó para obtener (RS)-N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-piperidin-3-ilbenzamida (1.9 g, 94%).

A una solución de (RS)-N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-piperidin-3-ilbenzamida (1.0 g, 2.5 mmol) en 1,4-dioxano (9.5 ml) se agregó una solución de cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 9.5 ml, 38 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 6 horas. El sólido formado se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío. Se trató con una solución 2M de hidróxido sódico acuoso y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener el producto como un sólido incoloro (0.73 g, 99%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.71 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 9.61 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 296.

Ejemplo 18

N-(2-aminofenil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida diclorhidrato

t-Butil 4-{4-[(2-[(t-butoxicarbonil) amino]fenil) amino) carbonil]fenil} -3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (Método 71, 62 mg, 0.13 mmol) se revolvió y disolvió en 1,4-dioxano (0.4 ml) y se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0.4 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al vacío a 60°C para obtener el compuesto del título como un sólido casi blanco (34 mg, 89%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 2.70 (m, 2H), 3.30

108

(m, 2H), 3.76 (m, 2H), 6.33 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.61 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 9.27 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 294.

Ejemplo 19

N-(2-aminofenil)-4-(1-{3-[(2-fluorofenil)amino]-3-oxopropil} piperidin-4-il)benzamida

N-(2-aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5, 162 mg, 0.55 mmol), carbonato de potasio (153 mg, 1.1 mmol) y (2-fluorofenil)-3-bromopropionamida (149 mg, 0.61 mmol) en DMF (5 ml) se revolvió a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (levigado con 0-25% metanol / diclorometano para obtener el producto como un sólido incoloro (76 mg, 30%); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.92 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.64 (m, 2H) 2.72 (t, 2H), 3.19 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 6.80 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.44 (t, 1H), 11.39 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 461.

Ejemplo 20

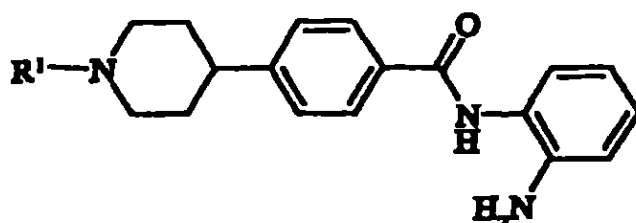
4-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(2-aminofenil)benzamida

N-(2-aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5, 30 mg, 0.10 mmol) se revolvió y se disolvió en N,N-dimetilacetamida (2 ml) y se agregó anhídrido acético (0.011 ml, 0.11 mmol). La reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se fraccionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (23 mg, 68%); Espectro NMR: ($DMSO-d_6$) 1.48 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.92 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masa : $M+H^+$ 338.

109

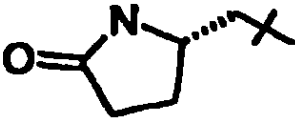
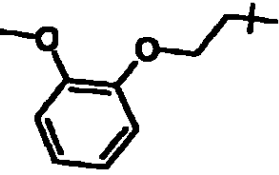
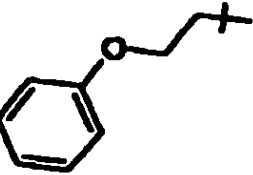
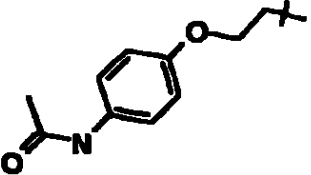
Ejemplo 21

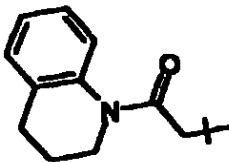
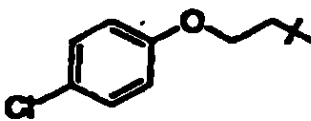
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19, se hizo reaccionar N-(2-aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5) para obtener los compuestos descritos en la Tabla 7.

Tabla 7

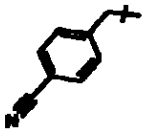
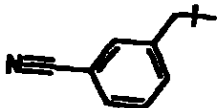
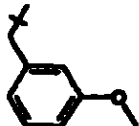
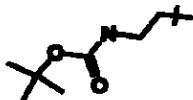
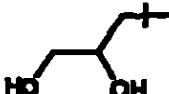
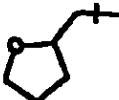
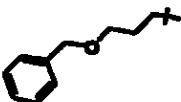
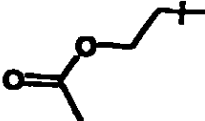
Nota	R ¹	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.39 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.98 (m, 4H), 4.87 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H): <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 453.	
2		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.56 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.31 (m, 7H), 7.89 (d, 2H), 9.53 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺	

58/110

		386.	
3		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.37 (m, 7H), 2.98 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.71 (m, 1H). 4.88 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H). 7.38 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.58 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 393.	
4		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.09 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.99 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 9.60 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 446.	
5		<u>Espectro NMR:</u> (CDCl ₃) 1.88 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 7.11 (t, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.86 (d, 2H), 7.90 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 416.	
6		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.73 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.16 (t, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.72 (t, 2H), 3.07 (m, 2H),	CAS no 57011- 90-2 Justus

		4.06 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.59 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.58 (s, 1H), 9.77 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 473.	Liebigs Ann. Chem. 1899, 287. DE 85988
7		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.61 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.20 (t, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 470.	Método 73
8		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.73 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 3.07 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : $M+H^+$ 450.	
9		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO- d_6) 1.75 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.79	

112

		(d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.56(s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 388.	
10		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 411	
11		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 411	
12		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 416	
13		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 439	
14		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 412	
15		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 370	
16		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 380	
17		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 444	
18		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 403	
19		<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 382	

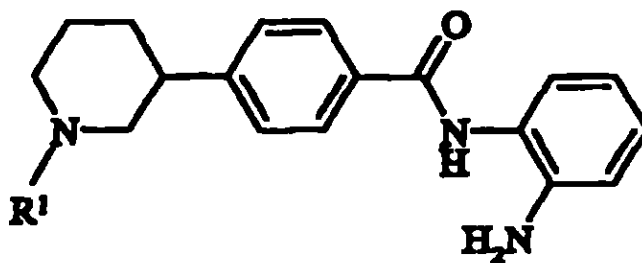
112 113

Ejemplo 22**N-(2-aminofenil)-4-[1-(4-bromobenzoyl)piperidin-4-il]benzamida**

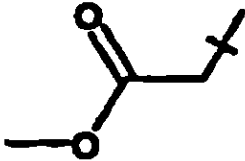
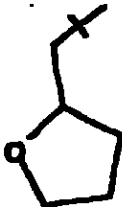
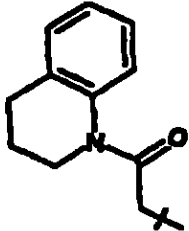
A una solución de 4-ácido bromobenzoico (1.0 g, 3.3 mmol) en DMF (5 ml) se agregó benzotriazoliloxitripirolidinofosfonio hexafluorofosfato (99 mg, 0.19 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó N-(2-aminofenil)-4-piperidin-4-ilbenzamida (Ejemplo 5, 5.50 mg, 0.17 mmol) y la mezcla se revolvió durante otras 24 horas. La solución resultante se absorbió sobre una columna SCX-2, se lavó con metanol (volúmenes de 2 columnas) y se levigó con una solución 2M de amoníaco en metanol (volúmenes de 2 columnas) para obtener el producto. Esto se purificó por una cromatografía instantánea (se levigó con 0-20% metanol / diclorometano) para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (29 mg, 18%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.70 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.43 (d, 4H), 7.67 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 9.60 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 478.

Ejemplo 23

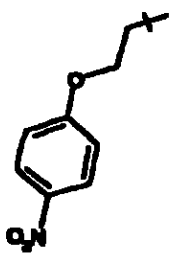
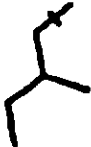
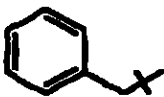
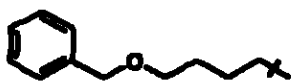
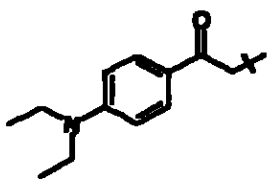
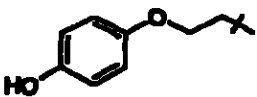
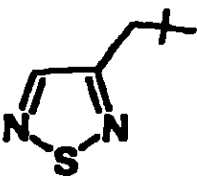
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19, se hizo reaccionar (RS)-N-(2-aminofenil)-4-piperidin-3-ilbenzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 8.

Tabla 8

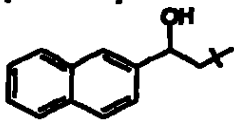
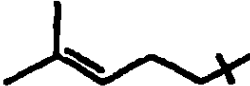
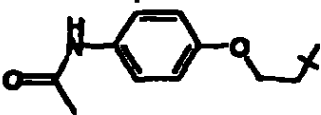
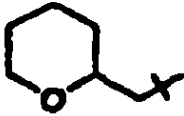
H3 114

Nota	R ²	Datos Analíticos	SM
1	(racémico) 	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.47 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.61 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.92(d, 2H), 9.57 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 368.	
2	(racémico y 1:1 mezcla de diastereómeros) 	<u>Espectro NMR:</u> (CDCl ₃) 1.42 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 2.39 (m, 3H), 2.93 (m, 4H), 3.67 y 3.99 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (d, 2H): <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 380.	
3		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.48 (m,2H), 1.68 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.90 (t, 2H), 2.15 (t, 1H), 2.22 (t, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.36 (d, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 469.	Método 73

115

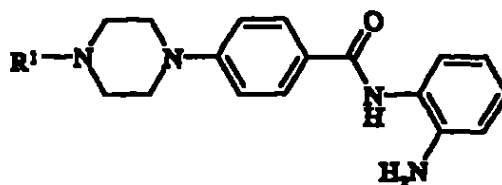
4	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 461	CAS no. 13288- 06-7 J.Prakt Chem., 1881, 242
5		<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 366	
6	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 386	
7	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 458	
8	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 485	
9	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 432	
10	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 394	CAS no. 53012- 70-7 J.Het. Chem. 1984, 1157

116

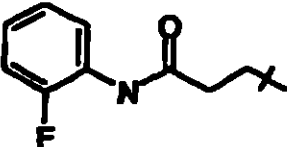
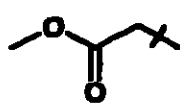
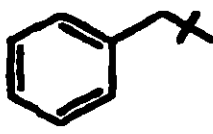
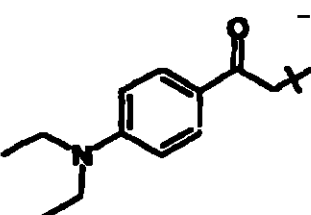
11	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 466	
12	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 378	
13	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 473	CAS no 57011- 90-2 Justus Liebig's Ann. Chem. 1899, 287 DE 85988
14	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 368	
15	(racémico) 	<u>Espectro de Masa:</u> $M+H^+$ 394	

Ejemplo 24

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 19, se hizo reaccionar N-(2-aminofenil)-4-piperazin-1-ilbenzamida (Ejemplo 16) para obtener los compuestos descritos en la Tabla 9.

Tabla 9

117

Nota	R ²	Datos Analíticos	SM
1		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 2.62 (t, 2H), 2.78 (m, 6H), 3.45 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.41 (t, 1H), 11.07 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 462.	
2		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 2.74 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.71 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (d, 2H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 369.	
3		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 2.61 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.81 (m, 4H), 6.91 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, 2H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 387.	
4		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) 1.21 (t, 6H), 2.77 (4H), 3.43 (m, 10H), 3.78 (s, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.93 (d, 2H); <u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 486.	

118/118

Preparación de los materiales de partida

Los materiales de partida de los ejemplos descritos arriba están disponibles en el comercio o se pueden preparar fácilmente por medio de unos 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 empleados en las reacciones anteriores.

Método 1

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-4-ilbenzamida

Se revolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-bromobenzamida (Método 14; 136 mg, 0.33 mmol), piridina-4-ácido borónico (48 mg, 0.39 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (5 mg, 0.005 mmol), THF (2 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (2 ml) a 55°C bajo una atmósfera de argón durante 96 horas. La mezcla fría se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, para obtener el compuesto del título (103 mg, 80%), el cual se utilizó sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: M+H⁺ 390.

Método 2

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-quinolin-8-ilbenzamida

Se revolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-bromobenzamida (Método 14; 200 mg, 0.5 mmol), 8-quinolina ácido borónico (104 mg, 0.6 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (8 mg, 0.007 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (3 ml) a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar antes de fraccionarla entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante

HA 119

se purificó por medio de una cromatografía instantánea en columna, se levigó con metanol / diclorometano (0-10%), para obtener el compuesto del título (201 mg, 84%); Espectro NMR: (DMSO- d_6): 1.47 (s, 9H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (t, 3H), 8.06 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.91 (s, 1H), Espectro de Masa: $M+H^+$: 440.

Método 3

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-3-ilbenzamida

El compuesto del título se preparó empleando un procedimiento análogo al Método 2 y se empleó sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: $M+H^+$ 390.

Método 4

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-piridin-2-ilbenzamida

Se revolvió N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13; 132 mg, 0.3 mmol), 2-bromopiridina (40 mg, 0.25 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (4 mg, 0.004 mmol), 1,2-dimetioxietano (1.5 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (1.5 ml) a 80-85°C bajo una atmósfera de argón durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar antes de fraccionarla entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se separaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para obtener el compuesto del título (86 mg, 74%) el cual se utilizó en la siguiente reacción sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: $M+H^+$ 390.

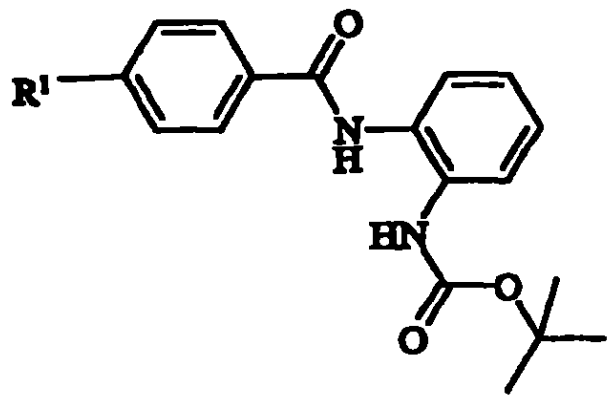
Método 5-12

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar el material de partida N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida con el compuesto de bromo apropiado para obtener los compuestos descritos en la Tabla 10. Cuando se requería, se purificaron los residuos crudos por medio de una

120
54

cromatografía instantánea en columna, levigado con metanol diclorometano (1:10).

Tabla 10



Método	R¹	Datos Analíticos	SM
5	6-(metoxi)- 2-pirazin-3-ilo	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.44(s, 9H), 4.09 (s, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.22 (d,2H), 8.26 (d, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 421.	Mét 13
6	furan-3-ilo	<u>Espectro de Masa:</u> (M+H ⁺ - tBu) 323.	Mét 13
7	2-metilpiridin-4-ilo	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.98 (d, 2H). 8.10 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.92 (s. 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 404.	Mét 13
8	2-fluoropiridin-4-ilo	<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s. 9H), 7.20 (m, 2H),	Mét 13

		7.57 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 8.06 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.94(s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : (M+H ⁺ - Boc) 308.	
9	tiazol-2-ilo	<u>Espectro de Masa</u> : (M+H ⁺ - tBu) 340.	Mét 13
10	2-amino-pirimidin-6-ilo	<u>Espectro de Masa</u> : (M+Na ⁺) 428.	Mét 13
11	pirimidin-6-ilo	<u>Espectro de Masa</u> : (M+H ⁺ - tBu) 335.	Mét 13
12	2-cloro-pirimidin-6-ilo	<u>Espectro NMR</u> : (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.38(d, 2H), 8.73 (br, 1H), 8.91 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); <u>Espectro de Masa</u> : (M+H ⁺ -tBu) 369.	Mét 13

Método 13

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)benzamida

Se agregó *N*-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-bromobenzamida (Método 14; 3.0 g, 7.7 mmol) a una solución de bis-pinacolato diboron (2.3g, 9.2 mmol), 1, 1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio (II) cloruro (157 mg, 0.19 mmol) y acetato de potasio (2.3 g, 23 mmol) en DMF (48 ml) a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 20 horas. La mezcla se dejó enfriar y el solvente se retiró al vacío. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para obtener el compuesto del título (3.9 g, cuantitativo), el cual se utilizó sin ninguna

21 122

purificación posterior; Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.14 (s, 6H), 1.31 (8,9H), 1.43 (s, 6H), 7.16 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); Espectro de Masa: ($M+H^+$ -Boc) 383.

Método 14

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-bromobenzamida

Se agregó 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (Método 18; 5.4 g, 19.4 mmol) a una solución de 4-ácido bromobenzoico (3.5 g, 17.4 mmol) y 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17; 4.3 g, 20.9 mmol) en DMF (100 ml) y se revolvió a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de la reacción se fraccionó entre agua y acetato de etilo. Los productos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico, agua, ácido clorhídrico 1M acuoso, agua y solución salina, antes de secarlo sobre sulfato de magnesio. Luego se evaporaron los productos orgánicos para obtener el compuesto del título (7.1 g, cuantitativo), el cual se utilizó sin ninguna purificación posterior. Espectro NMR: (DMSO- d_6): 1.45 (s, 9H), 7.18 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); Espectro de Masa: ($M+H^+$ - Boc) 291.

Método 15

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)benzamida

Se agregó 1-(N-t-Butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17, 3.1 g, 14.7 mmol) a una solución mezclada de 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)ácido benzoico (4.1 g, 13.4 mmol) en DMF (50 ml) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (Método 18, 4.45 g, 16.1 mmol) y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. La goma

23/123

resultante se purificó por cromatografía instantánea empleando 1% metanol/diclorometano para obtener el compuesto del título como una espuma (5.44 g, 82%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.54 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.79 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.60 (br, 1H), 9.74 (br, 1H), Espectro de Masa: (M+H⁺-Boc) 396.

Método 16

N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(1-metilpiperazin-4-il)benzamida

Se disolvió 4-(1-Metilpiperazin-4-il) ácido benzoico (250 mg, 1.13 mmol) y 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno (Método 17, 331 mg, 1.59 mmol) en DMF (3 ml). Se agregó 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro (Método 18, 313 mg, 1.13 mmol) y la solución resultante se revolvió durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución se vertió sobre agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (levigado con 99:1 → 9:1 diclorometano:metanol) para obtener el compuesto del título como una goma incolora que se cristalizó cuando se trituro (240 mg, 52%); Espectro de Masa: M+H⁺ 411.

Método 17

1-(N-t-Butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método en la literatura descrito en Seto, C. T.; Matias, J. P.; Whitesides, G.M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 1321-1329.

Método 18

4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro

Se preparó 4-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolina cloruro de acuerdo con el procedimiento en la literatura descrito en

24/124

Kunishima, M., Kawachi, C, Morita, J., Terao, K., Iwasaki, F., Tani, S.,
Tetrahedron, 1999, 55, 13159-13170.

Método 19

N-(2-Aminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminopropil)-pirimidin-6-il]benzamida triclorhidrato

Se suspendió N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminopropil)-pirimidin-6-il]benzamida (Método 20, 64 mg, 0.120 mmol) en 1,4 dioxano (1.5 ml) y se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con dietil éter y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con dietil éter y se secó al aire, para obtener el compuesto del título (como su sal de clorhidrato) como un sólido casi blanco (62 mg, 95%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 433.

Método 20

N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminopropil)-pirimidin-6-il]benzamida

Se disolvió N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-metilsulfonil-pirimidin-6-il) benzamida (Método 21, 62.5 mg, 0.133 mmol) en una mezcla de THF (2 ml) y N,N-dimetilacetamida (2 ml) y se agregó N-(3-aminopropil)morfolina (60 μ l, 0.411 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C y se revolvió durante 2 horas. Luego la mezcla de la reacción se enfrió y se extrajeron los solventes bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó por levigado por medio de sílice con metanol en diclorometano al 5%, para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (65 mg, 92%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 1.74 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.40 (br, 2H), 3.59 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.26 (d, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 534.

125
2**Método 21****N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-metilsulfonil-pirimidin-6-il)benzamida**

Se disolvió N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-tiometil-pirimidin-6-il)benzamida (Método 22, 140 mg, 0.32 mmol) en metanol (8 ml) y una pequeña cantidad de acetato de etilo, seguido por una solución de Oxone (630 mg, 1.02 mmol) en agua (4 ml). La suspensión resultante se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora antes de su fraccionamiento entre acetato de etilo y una mezcla de agua y bicarbonato de sodio saturado. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con otras alícuotas de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación hasta el secado produjo el compuesto del título como un polvo casi blanco (126 mg, 84%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.45 (s, 9H), 3.54 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 10.02 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H⁺ -Boc) 369.

Método 22**N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-tiometil-pirimidin-6-il)benzamida**

Se hizo reaccionar 4-Iodo-2-metiltiopirimidina (Método 23, 360 mg, 1.43 mmol) con N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 631 mg, 1.44 mmol) en una forma análoga a la descrita en el Método 4 para obtener el compuesto crudo del título. Esto se purificó por levigado con sílice con una solución de acetato de etilo en isohexano (25% a 50% (v/v)) para obtener el compuesto puro del título como una espuma de color amarillo pálido (306 mg, 49%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.45 (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.37 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.97 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H⁺ - tBu) 381.

Método 23**4-Iodo-2-metiltiopirimidina**

Se agregó en forma de gota 4-Cloro-2-metiltiopirimidina (5 g, 31.15

mmol) a una solución acuosa de ácido yodhídrico fría al 57% (0°C). Se continuó revolviendo a 0°C durante 30 minutos antes de calentarla a temperatura ambiente y revolviendo durante 24 horas. Luego cuidadosamente se agregó bicarbonato de sodio acuoso y la suspensión resultante se alcalinizó a pH 9 por la adición de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron por presión reducida. El sólido resultante se disolvió en isohexano hirviendo y se enfrió mediante refrigeración durante la noche. El sólido resultante se filtró y se secó para obtener el compuesto del título como unas agujas incoloras (5.4 g, 69%); Espectro NMR: (CDCl₃) 2.55 (s, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.98 (d, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 253.

Método 24

N-(2-Aminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminoetil)-pirimidin-6-il]benzamida triclorhidrato

Se hizo reaccionar N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminoetil)-pirimidin-6-il]benzamida (Método 25, 59 mg, 0.113 mmol) en una forma análoga a la descrita en el Método 19 para obtener el compuesto del título (como su sal de clorhidrato) como un sólido beige (56 mg, 94%); Espectro de Masa: M+H⁺ 419.

Método 25

N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-[2-(3-morfolinaminoetil)-pirimidin-6-il]benzamida

Se hizo reaccionar N-(2-t-Butoxiaminofenil)-4-(2-metilsulfonil-pirimidin-6-il)benzamida (Método 21, 62.5 mg, 0.133 mmol) con N-(2-aminoetil) morfolina (60 µl, 0.457 mmol) en una forma análoga a la descrita en el método 20 para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (66 mg, 96%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.46 (s, 9H), 2.45 (brm, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (brm, 2H), 3.58 (m, 4H), 7.14 (t, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 519.

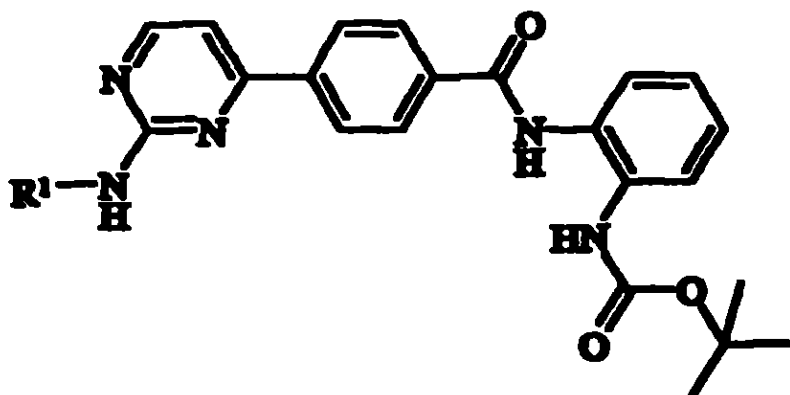
27127

Método 29***N*-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-[(3-piperidin-1-ilpropil) amino] pirimidin-4-ilo)benzamida**

A un tubo en pirex de 24mm x 150mm cargado con 3-aminopropilpiperidina (73 mg, 0.51 mmol), se le agregó una solución de *N*-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)benzamida (Método 52, 85 mg, 0.20 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (4.6 ml). Luego la mezcla de la reacción se calentó a 50°C y se revolvió durante 16 horas antes de evaporarla hasta que se secara. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea en sílice (10 g), levigado con metanol / diclorometano (5-15%), para obtener el compuesto del título (48 mg, 45%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 531.

Método 30-36

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 29, el material de partida *N*-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)benzamida (Método 52) se hizo reaccionar con la amina apropiada para obtener los compuestos descritos en la Tabla 11. Cuando se requería, los residuos crudos se purificaron por medio de una cromatografía instantánea en columna en sílice (10 g), levigado con metanol / diclororoetano (5-15%).

Tabla 11

3/01442 *A* 128

76

se separaron y el producto acuoso se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Luego se combinaron las capas orgánicas combinadas, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea, en sílice (20 g), levigado con metanol / diclorometano (0-10%), para obtener el compuesto del título (70 mg, 45%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 3.59 (t, 4H), 4.36 (t, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.91 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 533.

Método 38

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(6-metilpiridin-3-il)benzamida

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 1.20 g, 2.74 mmol) con 2-metil-5-bromopiridina (505 mg, 2.94 mmol). El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice (90 g), levigado con acetato de etilo / isohexano (40-100%) para obtener el compuesto del título (504 mg, 46%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 7.19 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.08, (d, 3H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.89 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 404.

Método 39

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-{2-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo}benzamida

Se calentó una solución de 3-aminopropilpiperidina (60 μ l, 0.38 mmol) y N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il] benzamida (Método 54, 81 mg, 0.15 mmol) en N,N-dimetilacetamida primero a 50 °C durante 23 horas y luego se calentó más a 75°C durante un periodo de 16 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta que se secó y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice (10 g), levigado con metanol / diclorometano (0-15%)

30

para obtener el compuesto del título (23 mg, 26%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 587.

Método 40

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-tieno[3,2-d]-pirimidin-4-il]benzamida

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4 se hizo reaccionar 4, 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (538 mg, 3.15 mmol) con N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 1.53 g, 3.50 mmol). El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con acetato de etilo / hexano (25-75%) para obtener el compuesto del título (1.08 g, 69%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.47 (s, 9H), 7.21 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.03 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 447.

Método 41

N-(2-aminofenil)-4-{2-[(3-piperidin-1-ilpropil)amino]pirimidin-5-yl}benzamida

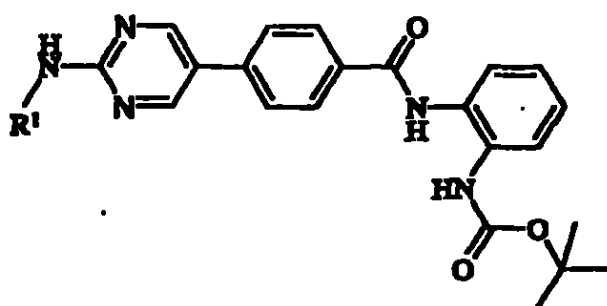
A una solución de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-5-il)benzamida (Método 53, 80 mg, 0.19 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3.5 ml) se agregó 3-aminopropilpiperidina (108 mg 0.76 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió a 50°C durante 20 horas, antes de dejarla enfriar. La mezcla de la reacción se fraccionó entre agua y acetato de etilo, antes de filtrarla por gravedad, por medio de una columna de tierra diatomita Varian Chem Elut (CE1010). Luego la solución resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de una cromatografía instantánea en columna, levigado con metanol / diclorometano (0-20%), para obtener el compuesto del título, el cual se utilizó sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: $M+H^+$ 531.

Método 42-43

131

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el método 41, el N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-5-il)benzamida (Método 53) se hizo reaccionar con la amina apropiada para obtener los compuestos descritos en la Tabla 12. Cuando se requirió, los residuos crudos se purificaron por medio de una cromatografía instantánea en columna en sílice (10 g), levigado con metanol / diclorometano (0-20%).

Tabla 12



Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
42		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 546.	
43		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 533.	

Método 44**N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-3-fluoro-4-piridin-3-ilbenzamida**

t-Butil 2-[(4-bromo-3-fluorobenzoyl)amino]fenilcarbamato (Método 63, 205 mg, 0.5 mmol), 3-piridina ácido borónico (74 mg, 0.6 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (104 mg, 0.09 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (3 ml) se revolvió a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 48 horas. La mezcla fría se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Se retiró la capa acuosa utilizando la columna Varian Chem Elut (CE1010) y luego la solución resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de una cromatografía instantánea en columna, levigado con acetato

de etilo / isohexano (25-75%), para obtener el compuesto del título (186 mg, 91%). Espectro de Masa: $M+H^+$ 408.

Método 45

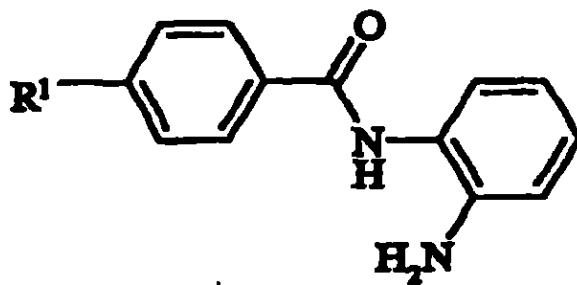
N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)pirimidin-5-il]benzamida

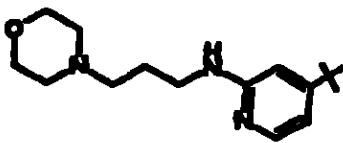
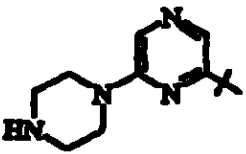
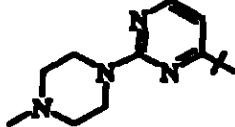
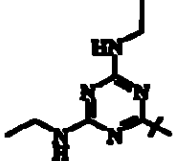
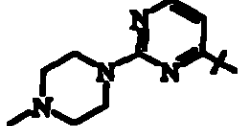
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 44, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)pirimidina (Método 64, 136 mg, 0.5 mmol) para obtener el compuesto del título (71 mg; 28%). Espectro de Masa: $M+H^+$ 504.

Método 46-50

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar el material de partida apropiado N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)benzamida para obtener los compuestos descritos en la Tabla 13, como su sal de clorhidrato.

Tabla 13



Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
46		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 432.	Mét 56
47		Empleado sin purificación adicional.	Mét 57
48		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 375.	Mét 58
49		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 378.	Mét 59
50		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 389.	Mét 60

Método 51**N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[5-(piperidin-1-ilmetilo)-1,3-tiazol-il]benzamida**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 44, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con 1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidina (108 mg, 0.5 mmol) para obtener el compuesto del título (271 mg, >100%) el cual se llevó hasta el paso siguiente; Espectro de Masa: M+H⁺ 493.

Método 52**N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)benzamida**

134

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 3.9 g, 8.9 mmol) con 2,4-dicloropirimidina (3.06 g, 20.5 mmol). El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con acetato de etilo / isohexano (1:1) para obtener el compuesto del título (1.2 g, 32%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.45 (s, 9H), 7.23 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 10.00 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 423.

Método 53

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-5-il)benzamida

Se revolvió N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 4.0 g, 9.12 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (1.76 g, 9.12 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (527 mg, 0.46 mmol), 1,2-dimetoxietano (40 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (40 ml) a 80°C bajo una atmósfera de argón durante 18 horas. La mezcla fría se concentró bajo presión reducida. Luego el residuo se revolvió con acetato de etilo durante 1 hora y el sólido resultante se recolectó por medio de una filtración por succión y se secó para obtener el compuesto del título (2.38 g; 61%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.47 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 10.93 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ - 'Bu 369.

Método 54

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]benzamida

A una solución fría (0°C) de N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(metiltio)tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]benzamida (Método 55, 960 mg, 1.95mg) en DMF (40 ml), se agregó ácido *meta*-cloroperbenzoico (57%, 630 mg, 2.08 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió, permitiendo su

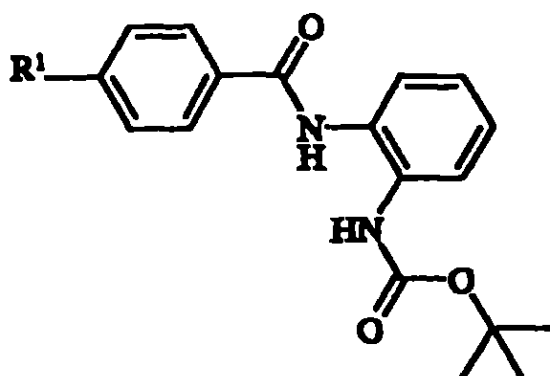
135

calentamiento a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregó otra porción de ácido *meta*-cloroperbenzoico (70%, 589 mg, 2.40 mmol) y se revolvió durante 2 horas. Luego la mezcla de la reacción se vertió cuidadosamente en una solución acuosa de metabisulfito sódico (0.25M, 100ml), antes de la adición de acetato de etilo (100ml). El material insoluble se extrajo por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (586 mg, 57%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.46 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.59 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.41 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 10.07 (s, 1H); Espectro de Masa.M: $M+Na^+$ 547.

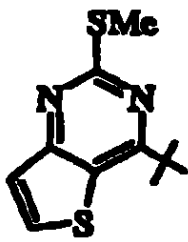
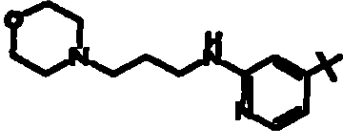
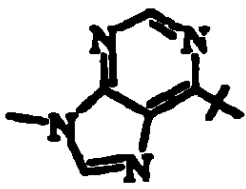
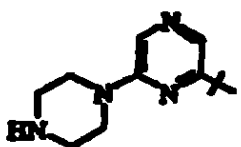
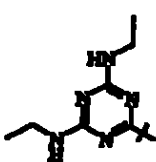
Método 55-59

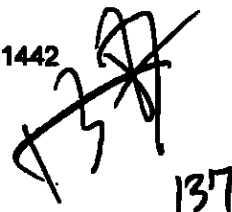
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13) con el haluro apropiado para obtener los compuestos descritos in Tabla 14. Cuando era apropiado, los compuestos se filtraron a partir de las mezclas de la reacción después del fraccionamiento, o si se requería los residuos crudos se purificaron por medio de una cromatografía instantánea en columna en sílice levigado con metanol / diclorometano (0-20%).

Tabla 14



36

Método	R'	Datos Analíticos	SM
55		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 7.17 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.59 (t, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.75 (brs, 1H), 10.03 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 493.	[CAS 176530-47-5]
56		<u>Espectro NMR :</u> (DMSO-d ₆) 1.46 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.37 (m, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.58 (t, 4H), 6.62 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.07 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 9.89 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 532.	Mét 61
57		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.47 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.00 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 9.97 (brs, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 445.	[CAS 2346-74-9]
58		<u>Espectro de Masa :</u> M+H ⁺ - Boc 376.	[CAS 61655-58-1]
59		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 479.	[CAS 122-34-9]

**Método 60****N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]benzamida**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 41, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(2-cloropirimidin-4-il)benzamida (Método 52, 59 mg, 0.14 mmol) con 1-metilpiperazina (77 mg, 0.69 mmol) y el residuo se purificó por cromatografía instantánea levigado con metanol / diclorometano (0-20%) para obtener el compuesto del título (48 mg, 71%); Espectro de Masa: $M+H^+$ 489.

Método 61**4-Iodo-N-(3-morfolin-4-ilpropil)piridin-2-amina**

Una solución de 4-iodo-2-fluoropiridina (2.32 g, 10.00 mmol) y N-(3-aminopropil)morfolina (4.2 ml, 26.00 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) se calentó a 100°C durante 20 horas antes de su concentración al vacío, para obtener el crudo del compuesto del título que se utilizó sin ninguna otra purificación adicional; Espectro de Masa: $M+H^+$ 348.

Método 62**N-(2-aminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]benzamida**

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il]benzamida (Método 21, 1.097 g, 2.34 mmol) para obtener el compuesto del título como su sal de clorhidrato (1.01 g, 98%); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 3.53 (s, 3H), 7.31 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 8.53 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 10.56 (s, 1H); Espectro de Masa: $M+H^+$ 369.

Método 63**t-Butil 2-[(4-bromo-3-fluorobenzoil)amino]fenilcarbamato**

Se hizo reaccionar 1-(N-t-butoxicarbonilamino)-2-aminobenceno

(Método 17, 1.25 g, 6 mmol) con 4-bromo-3-ácido fluorobenzoico (1.1 g, 5.0 mmol) en una forma análoga a la descrita en el Método 16 para obtener el compuesto del título, el cual se utilizó sin ninguna purificación posterior; Espectro de Masa: (M+H⁺ - Boc) 311.

Método 64

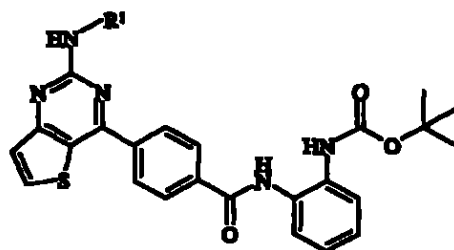
5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-iletoxi)pirimidina

A una solución de N-2-hidroxietilpirrolidina (0.9 ml, 7.71 mmol) y 5-bromo-2-cloropirimidina (1.2 g, 6.20 mmol) en DMF (7 ml), se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.35 g, 8.75 mmol). La mezcla se revolvió, bajo argón, a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de calentarla a 90°C y se revolvió durante otra hora. Luego la mezcla de la reacción se fraccionó entre acetato de etilo y agua. Los productos orgánicos se separaron, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta el secado. El aceite resultante se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con un gradiente incremental de metanol en diclorometano (que contenía una solución de amoníaco acuoso al 1% , 0.88 M) para obtener el compuesto del título (640 mg, 38%); Espectro NMR: (CDCl₃) 1.76 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 8.50 (s, 2H); Espectro de Masa: M+H⁺ 272.

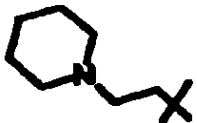
Método 65-66

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 39, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-[2(metilsulfonil)tieno [3,2-d]pirimidin-4-il] benzamida (Método 54) con la amina apropiada para obtener los compuestos descritos en la Tabla 15. Los residuos resultantes, cuando se requería, se purificaron por cromatografía instantánea en sílice, levigado con metanol / diclorometano (0-15%).

Tabla 15



139

Método	R'	Datos Analíticos	SM
65		Utilizado sin ninguna otra purificación adicional.	
66		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 573.	

Método 67

[2-(4-[[[(2-t-butoxicarbonilaminofenil)amino]carbonil}fenil)-1,3-tiazol-5-il] metilo ciclohexilcarbamato

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con (2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo ciclohexilcarbamato (138 mg, 0.5 mmol). El residuo crudo se revolvió en acetato de etilo durante 16 horas antes de su filtración, se mezcló con agua y el medio acuoso se retiró empleando una Columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con metanol / diclorometano (0-30%) para obtener el compuesto del título; Espectro de Masa: M+H⁺ 551.

Método 68

N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-{5-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]tien-2-ilo}benzamida

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en Método 4, N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con 4-(5-bromotien-2-il)-2-(metiltio)pirimidina (145 mg, 0.5 mmol). El residuo crudo se revolvió en acetato de etilo / agua durante 1 hora antes de filtrarlo, y el medio acuoso se retiró empleando una Columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se recrystalizó de metanol para obtener el compuesto del título; Espectro de Masa: M+H⁺-Boc 463.

140

Método 69

[2-(4-{[(2-t-butoxicarbonilamino)fenil]amino}carbonil)fenil)-1,3-tiazol-5-il]metilo fenilcarbamato

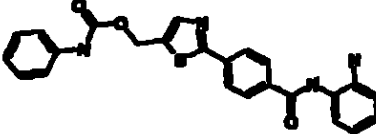
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-butoxicarbonilamino)fenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13, 219 mg, 0.5 mmol) con (2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metilo N-fenilcarbamato (136 mg, 0.5 mmol). El residuo crudo se revolvió en acetato de etilo / agua durante 16 horas antes de filtrarlo, y el medio acuoso se retiró empleando una Columna Varian Chem Elut (CE1010). La solución resultante se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en sílice, levigado con metanol / diclorometano (0-30%) para obtener el compuesto del título; Espectro de Masa: M+H⁺-Boc 489.

Método 70

[2-(4-{[(2-aminofenil)amino]carbonil)fenil)-1,3-tiazol-5-il]metilo fenilcarbamato

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 12, el material de partida apropiado N-(2-t-butoxicarbonilamino)fenil)benzamida se hizo reaccionar para obtener el compuesto descrito en la Tabla 16, como su sal de clorhidrato.

Tabla 16

Estructura	Datos Analíticos	SM
	<u>Espectro de Masa</u> : M+H ⁺ 445.	Mét 69 ₅

Método 71

t-Butil 4-{4-[(2-[(t-butoxicarbonil)amino]fenil)amino]carbonil} fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

Se agregó una solución saturada de carbonato de hidrógeno sódico (3

41

ml) a una solución mezclada de t-butil 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (Método 72, 200 mg, 0.60 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml). Se agregó N-(2-t-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida (Método 13) (318 mg, 0.72 mmol) seguido por *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio (100 mg, 0.09 mmol) y la mezcla se revolvió a 80°C durante 18 horas. La mezcla fría se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por medio de una cromatografía instantánea en columna (levigado con 0-15% metanol en diclorometano) para obtener el compuesto del título (220 mg, 74%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.42 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.48 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.79 (s, 1H); Espectro de Masa: M+H⁺ 494.

Método 72

t-Butil 4-[[trifluorometil]sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

A una solución 1.6 M de n-butilitio en hexanos (6.9 ml, 11 mmol) se agregó a una solución mezclada de diisopropilamina (1.5 ml, 11 mmol) en THF a -78°C y la mezcla se revolvió durante 30 minutos. Se agregó una solución de t-butil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (2.0 g, 10 mmol) en THF y después de 20 minutos se agregó una solución de N-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (3.9 g, 11 mmol) en THF. La mezcla se revolvió a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se evaporó. El residuo resultante se fraccionó entre dietil éter y una solución 2M de hidróxido sódico acuoso, la capa orgánica se separó, se lavó una vez con solución salina y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título (3.01 g, 83%); Espectro NMR: (DMSO-d₆) 1.48 (s, 9H), 2.44 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.04 (d, 2H), 5.76 (s, 1H).

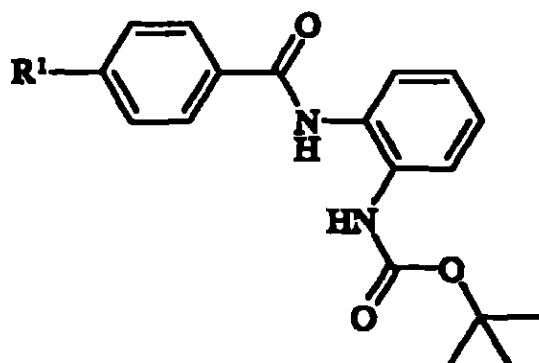
Método 73

1-Bromoacetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

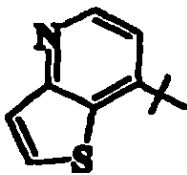
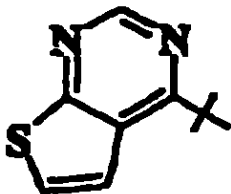
Se disolvió 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (10 g, 75 mmol) en benceno (40 ml) y se enfrió a 10 °C. Se agregó una solución de bromuro de bromoacetilo (16 g, 80 mmol) en benceno (40 ml) en forma de gotas durante 1 hora. La mezcla se revolvió durante otros 15 minutos. Se agregó una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para obtener el producto crudo como un aceite. Esto se purificó por destilación bajo presión reducida seguido por recristalización de 60-80 éter de petróleo para obtener el producto como un sólido incoloro (12.5 g, 66%). Anal. Calc. durante $C_{11}H_{12}ONBr$ produce C 52.0%, H 4.8%, N 5.5%, Br 31.4%; encontró C 51.9%, 4.8%, N 5.6%, Br 30.9%.

Método 74-75

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Método 4, se hizo reaccionar N-(2-t-Butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (Método 13) con el cloroeterociclo correcto para obtener los compuestos descritos en la Tabla 17.

Tabla 17

143

Método	R ¹	Datos Analíticos	SM
74		<u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 446.	
75		<u>Espectro NMR:</u> (DMSO-d ₆) 1.47 (s, 9H), 7.21 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.19 (m, 4H), 8.71 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.01 (s, 1H); <u>Espectro de Masa:</u> M+H ⁺ 347.	

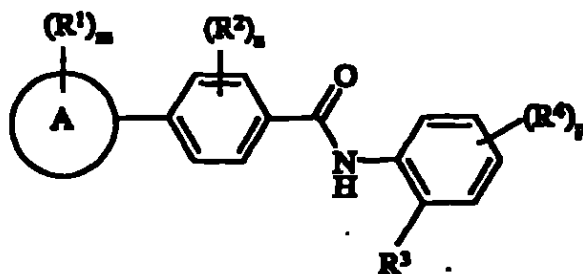
Método 76**7-clorotieno[3,2-b]piridina**

Se agregó tieno[3,2,b]piridin-7-ol (200 mg; 1.32 mmol) a cloruro de tionilo (1.57 g; 13.2 mmol), seguido por una gota de DMF. La solución se revolvió a 80°C durante 4 horas. La solución fría se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó al pH 7 con una solución saturada de carbonato de hidrógeno sódico (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (112 mg; 50%); Espectro de Masa: M+H⁺ 170.

144

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

donde:

El Anillo A es un heterociclilo, donde si el citado heterociclilo contiene una fracción *N,N*-H- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre 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 donde a es de 0 a 2, C₁-₆alcoxycarbonil *N*-(C₁-₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁-₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilC₁-₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁-₆alquilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es 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 donde a es de 0 a 2, C₁-₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁-₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁-₆alquil)₂sulfamoilo, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

143

Y y Z se seleccionan independientemente entre 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 donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₁₋₈alcanoilo, C₁₋₈alquilSulfonilo, C₁₋₈alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₈alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₈alquil)carbamoilo, benziloxycarbonilo, benzoilo, fenilsulfonilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es 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 donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, arilo, ariloxi, arilo C₁₋₆alquilo, arilC₁₋₆alcoxi, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alcoxi, o un grupo (B''-E''); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, fenilo o fenilC₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente

14b

por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -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; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre 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)₂ amino, C₁₋₆ alcanoilamino, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es de 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo o N,N-(C₁₋₆alquil)₂ sulfamoilo;

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

R² es halo;

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

R³ es amino o hidroxilo,

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

p es 0, 1 o 2; donde los valores de R⁴ pueden ser iguales o diferentes; o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos; con la condición de que el citado compuesto no sea

N-(2-amino-6-hidroxifenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-amino-6-metilfenil)-4-(1 -metilhomopiperazin-4-il)benzamida; N-(2-aminofenil)-4-(1-*t*-butoxicarbonilhomopiperazin-4-il)benzamida; o N-(2-

aminofenil)-4-(1-metilhomopiperazin-4-il)benzamida.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

El Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piradazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, axazolilo, pirazolilo o furanilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, mercapto, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂ amino o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o C₁₋₆acanoilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₁₋₈alcanoilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoiloxi, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); donde Q,

incluyendo el grupo (B"-E"-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B" se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₃₋₆cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, fenilo o fenil C₁₋₆alquilo; donde B, B' y B" se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E" se seleccionan independientemente entre -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-; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, C₁₋₆alcoxi o N,N-(C₁₋₆alquil)₂ amino.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde m es 1.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R² es fluoro y n es 0 o 1.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde R³ es amino.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde p es 0.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

El Anillo A es un piridilo, quinolilo, indolilo, pirimidinilo,

149

morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, pirazinilo, tiazolilo, tienilo, tienopirimidinilo, tienopiridinilo, purinilo, triazinilo, oxazolilo, pirazolilo o furanilo; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre halo, amino, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, arilo, ariloxi, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico) C₁₋₆alquilo, o un grupo (B-E-); donde R¹, incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

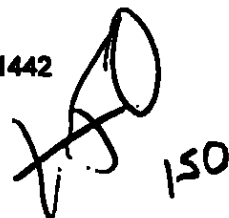
W es hidroxilo, mercapto, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-) se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre halo, nitro, ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o C₁₋₆alcanoilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre C₁₋₈alquilo, C₂₋₈alquenilo, C₁₋₈alcanoilo, arilo, arilC₁₋₈alquilo o (grupo heterocíclico)C₁₋₈alquilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

Q es ciano, hidroxilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoiloxi, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, arilo, ariloxi o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₈cicloalquilo, C₃₋₈cicloalquiloC₁₋₆alquilo, arilo, arilC₁₋₆alquilo, grupo heterocíclico, (grupo heterocíclico)C₁₋₆alquilo, fenilo o fenilC₁₋₆alquilo; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente



por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre -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)_n, -SO₂N(R^a)-, -N(R^a)SO₂-; donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios F y r es 0-2;

D y F se seleccionan independientemente entre halo, C₁₋₆alcoxi o N,N-(C₁₋₆alkil)₂amino;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; donde los valores de R² pueden ser iguales o diferentes;

R² es fluoro o cloro;

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

R³ es amino o hidroxil;

R⁴ es halo, nitro, ciano, hidroxil, trifluorometil, trifluorometoxil, amino, carboxil o carbamoil;

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

o una sal, o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

El Anillo A es piridin-4-il, piridin-3-il, piridin-2-il, quinolin-8-il, pirimidin-6-il, pirimidin-5-il, pirimidin-4-il, morfolin-4-il, piperidin-4-il, piperidin-3-il, piperidin-2-il, piperazin-4-il, piridazin-5-il, pirazin-6-il, tiazol-2-il, tien-2-il, tieno[3,2d]pirimidinil, tieno[3,2b]pirimidinil, tieno[3,2b]piridinil, purin-6-il o triazin-6-il; donde si el Anillo A contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre K;

R¹ es un radical en el carbono y se selecciona entre fluoro, cloro, amino, metil, etil, propil, metoxil, N-metilamino, N-etilamino, N-propilamino, N-butilamino, fenil naftiletil, piperazin-1-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, 2-(tiometil)-pirimidin-4-il, tetrahidrofuran-2-ilmetil,

A
151

trahidropiran-2-ilmetilo, 1,2,5-tiadiazol-3-iloetilo, piperidin-1-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, o un grupo (B-E-); donde R^1 , incluyendo el grupo (B-E-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios W; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por J;

W es hidroxilo, metilo, etilo, etoxi, *N,N*-(dietil)amino, *N,N*-(dibutil)amino, o un grupo (B'-E'-); donde W, incluyendo el grupo (B'-E'-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Y;

Y y Z se seleccionan independientemente entre fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxilo; metoxi, *N,N*-(dimetil)amino o metilcarbonilamino;

G, J y K se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, pentilo, 2-metilbutilo, butilo, acetilo, benzilo, 3-(pirrol-1-il)propil o pirrolidin-2-ona-(5*S*)-metilo; donde G, J y K se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Q; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por hidrógeno o metilo;

Q es ciano, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilcarboniloxi, metoxycarbonilo, *t*-butoxicarbonilamino, fenil o un grupo (B''-E''-); donde Q, incluyendo el grupo (B''-E''-), se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios Z;

B, B' y B'' se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, propilo, ciclohexilo, fenilo, benzilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3-morfolinpropilo, 2-morfolinetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-morfolinpropilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propilo, 2-piperidin-1-iletilo, 3-piperidin-1-ilpropilo, piridin-3-ilmetilo o imidazol-1-ilpropil; donde B, B' y B'' se pueden sustituir opcionalmente en el carbono por uno o varios D; y donde si el citado grupo heterocíclico contiene una fracción -NH- ese nitrógeno se puede sustituir opcionalmente por un grupo seleccionado entre G;

E, E' y E'' se seleccionan independientemente entre $-N(R^a)-$, $-O-$, $-C(O)-NHC(O)-$, $N(R^a)C(O)O-$; donde R^a es hidrógeno o metilo sustituido opcionalmente por uno o varios F;

D y F se seleccionan independientemente entre fluoro, metoxi o etoxi;

152

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

R^2 es fluoro;

n es 0 o 1;

R^3 es amino;

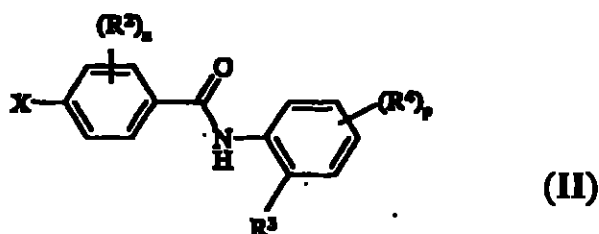
R^4 es halo;

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

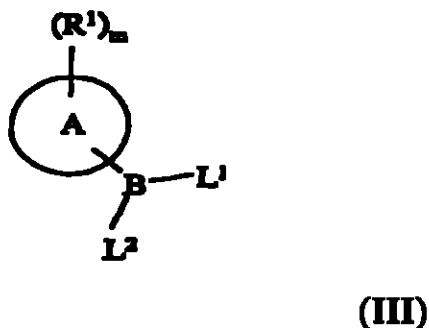
o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula la (I) o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, proceso que comprende:

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



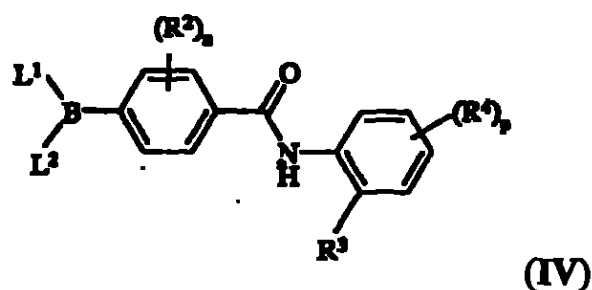
donde X es un grupo reactivo, con un compuesto de la fórmula (III)



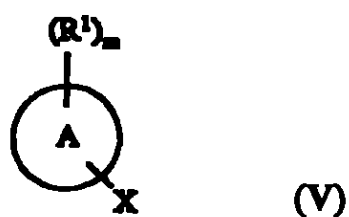
donde L^1 y L^2 son ligandos;

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

153

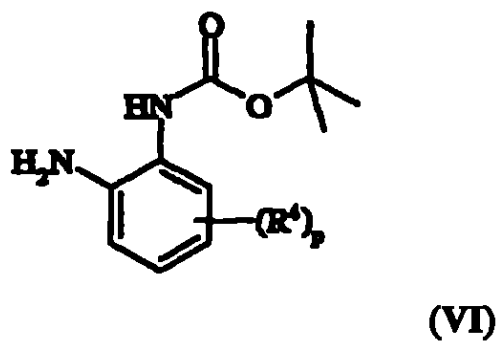


donde L^1 y L^2 son ligandos, con un compuesto de la fórmula (V)

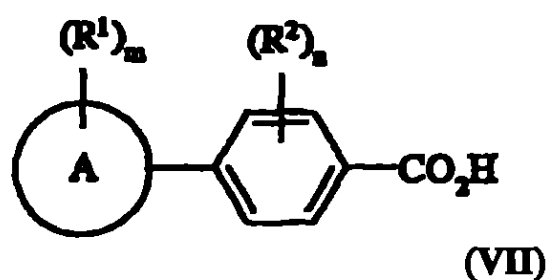


donde X es un grupo reactivo; o

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



con un compuesto de la fórmula (VII)



y posteriormente, si es necesario:

174
154

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

ii) extraer cualquier grupo de protección.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 en asocio con un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para el uso como un medicamento.

13. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 en la manufactura de un medicamento para el uso en la producción de un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente como el hombre.

14. Un método para producir un efecto inhibidor de HDAC en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9.

15. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento del cáncer.



16. Un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente como el hombre, que necesite este tratamiento que comprende la administración al citado animal de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9.

17. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o un éster hidrolizable *in vivo* o una amida farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para el uso en el tratamiento del cáncer.

Handwritten: 156

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: Padget, Lucy Clare ASTRAZENECA Global Intellectual Property Marenside, Aldarley Park Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG GRANDE BRETAGNE	CODE	DATE	NTD
	NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT		
	DATE OF MAILING (day/month/year)		
	DATA ENTERED		(PCT Rule 71.1)
	FINAL CHECK	Date of mailing (day/month/year)	17/02/2004
Applicant's or agent's file reference 100690-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/GB03/01442	International filing date (day/month/year) 02/04/2003	Priority date (day/month/year) 05/04/2002	
Applicant ASTRAZENECA AB et al.			

- 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.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- 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 invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/

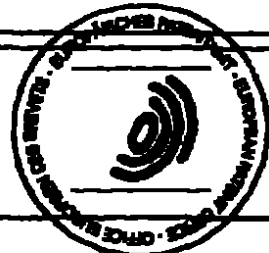


European Patent Office, P.B. 2818 Postbus 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

SMITH K M

Tel: (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100690-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IP/EA/416)	
International application No. PCT/GB03/01442	International filing date (day/month/year) 02/04/2003	Priority date (day/month/year) 05/04/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D213/56		
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).

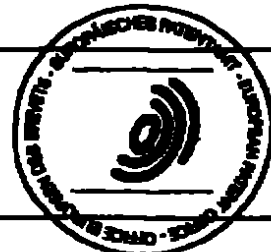
These annexes consists of a total of _____ sheets.

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

SEARCHED	INDEXED	CLASSIFIED
ANKOM 20 FEB 2004 GIPS		
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Date of submission of the demand 22/10/2003	Date of completion of this report 12/02/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office, P.B. 5918 Patenthuis 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/GB03/01442

158

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

PCT REQUEST

1/5

Duplicate of original printed on 05.03.2003 03:41:10 PM

100690-1 WO

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	100690-1 WO

I	Title of Invention	BENZAMIDE DERIVATIVES
---	--------------------	-----------------------

II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW NZ SD SL SE TE UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE 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 NZ 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

160

PCT REQUEST

Duplicate of original printed on 05.03.2003 03:41:19 PM

100890-1 WO

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)	ROBERTS, Craig, Anthony
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)	WARING, Michael, James
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

100890-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 03:41:19 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 Merreside 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 NX SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ 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

PCT REQUEST

100890-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 03:41:19 PM

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-8 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	05 April 2002 (05.04.2002)	
VI-1-2	Number	0207863.2	
VI-1-3	Country	GB	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	21 December 2002 (21.12.2002)	
VI-2-2	Number	0229930.3	
VI-2-3	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	79	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	EXABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	94	

PCT REQUEST

100890-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 03:41:19 PM

	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-2	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
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	
------	--	--

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 100690-1 WO
International application No. PCT/GB03/01442	International filing date (day/month/year) 02 April 2003 (02.04.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 05 April 2002 (05.04.2002)
Title of invention BENZAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS		
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.)

ROBERTS, Craig Anthony
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

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:
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.)

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
Mercedes, 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.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney;
reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

.....
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:

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

168

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-30dortalje, 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 enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

This power includes the faculty to ratify or confirm deal, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No. 18-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macarthur, Cheshire,

hoy de de 200_

this day of July 2003

Firma

Signature

Nombre

Name KEVIN BILL

Cargo

Title Director, IP Services

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este Instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(aon) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY

of

ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this Instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

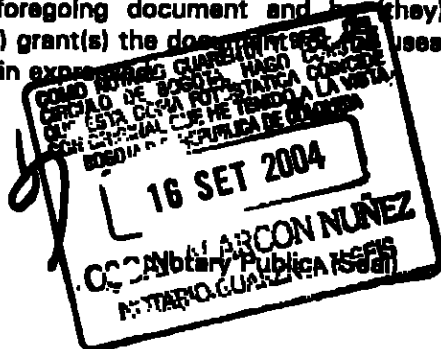
and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (sello)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

169

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

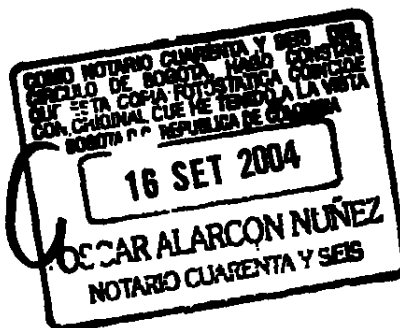
2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 17 February 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/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.

100690-1P CO

176 

ASSIGNMENT

The undersigned,

STOKES, Elaine, Sophie, Elizabeth; ROBERTS, Craig, Anthony and WARING, Michael, James

domiciled in

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, England

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

BENZAMIDE DERIVATIVES USEFUL AS HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

Declaro asimismo que cedo y transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.


STOKES, Elaine, Sophie, Elizabeth


ROBERTS, Craig, Anthony


WARING, Michael, James

171

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

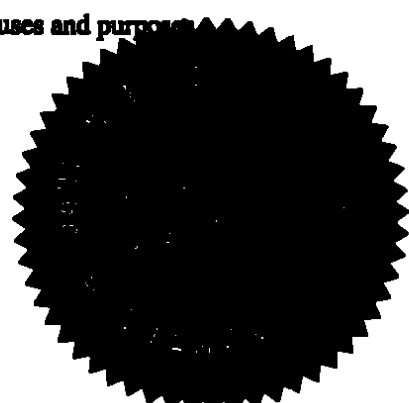
a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 19 day of August
2004 personally appeared before me, a Notary Public,
Elaine Sophie Elizabeth Stokes,
Anthony Craig Roberts and
Michael James Harris

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and *thems* duly acknowledged to me that
they executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

J. L. H. H. H.
Notary Public
Wilkes
Cheshire
England



172

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Erkserdjian**
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

5. at London/à Londres

6. the/le 25 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G498292**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **S. Gardiner**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04097165 62630000 Folios: 171
Fecha (ADM): 2004-09-29 16:40:06
Trámite : 611 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADIADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: *Carla M. Neiva*

Fecha:

2020

2° EXAMEN DE FORMA SOLICITUD PCT, PATENTE DE INVENCIONRadicación N° **04-97165**Concepto Técnico N° **742**

Clasificación Internacional de Patentes:

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486, se determinó que esta solicitud de **Patente**:

- SI [☒] NO [☐] Contiene un resumen de la invención (Art. 26-e)
- SI [☒] NO [☐] Contiene el título o nombre de la invención (Art. 27-d)
- SI [☒] NO [☐] Contiene la descripción de la invención (Art. 26-b)
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art. 26-d)
- SI [☒] NO [☐] Contiene una o más reivindicaciones (Art. 26-c)
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Han sido desarrollados los productos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26-h)
- SI [☐] NO [☐] NO ES APLICABLE [☒] Los productos y o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afro americanas, o locales de los Países Miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art. 26-i)
- SI [☐] NO [☒] La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art. 26-j)
- SI [☒] NO [☐] NO ES APLICABLE [☐] La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI [☒] NO [☐] **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [☒] NO [☐] Ver hoja(s) anexa(s)

EXAMINADOR TÉCNICO: 202063

Bogotá D C, 29 de septiembre de 2004

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA UK LIMITED

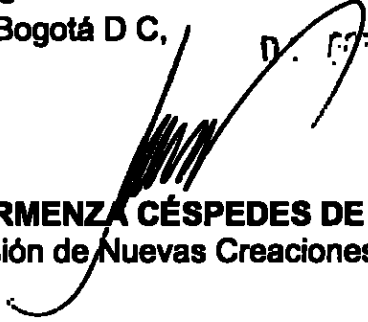
REFERENCIA:	Radicación N°	04-97165
	Solicitud internacional	PCT/GB03/01442
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-05
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1570
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase

Dado en Bogotá D C,

17.11.2020


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.