

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE.

ASUNTO	Radicación	09-22859
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	005

 12 4 7 5

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/SE2007/000858

Fecha de Presentación Internacional 27 de septiembre de 2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 24 a 73	05/marzo/2009
Reivindicaciones:	Folios 74 a 80	05/marzo/2009
	Folios 85 a 87	16/marzo/2009
	Folios 94 a 96	27/julio/2009
Prioridades:	US 60827442	29/septiembre/2006
	US 60828122	04/octubre/2006

2. Análisis de la Prioridad

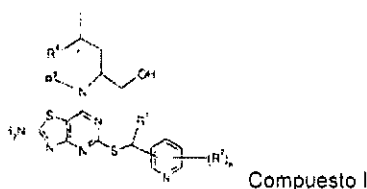
Se acepta la reivindicación de las prioridades porque: esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de las prioridades reivindicadas.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Nuevos derivados de [1,3]tiazolo[4,5-D]pirimidin-2-(3H)-amina 5,7 disustituidos y su uso en terapia"

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar compuestos útiles antagonistas del receptor CX3#191CR1 útiles para el tratamiento o profilaxis de desórdenes degenerativos entre otros.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I)



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/519; A61P11/06; A61P25/00; A61P9/10; C07D513/04

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 11, 13 – 15 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no está debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de R¹, R³, R⁴, se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados en la forma de ejemplos de la invención dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El siguiente cuadro ejemplifica la afirmación anterior y presenta los sustituyentes que se encuentran soportados en la descripción.

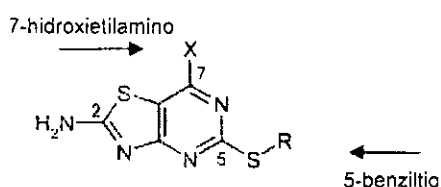
Sustituyentes de acuerdo con la reivindicación 1 de la solicitud		Sustituyentes soportados en la descripción
R ¹	• -CH₃ • -CF₃	• -CH₃
R ³ y R ⁴	• Hidrógeno • -CH₃	• Hidrógeno

6. Determinación del Estado de la Técnica

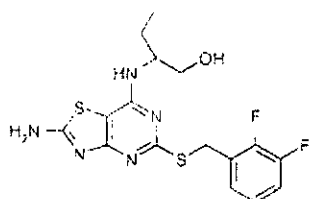
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: septiembre 29 de 2006 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	Bioorganic & Medical Chemistry Letters 16(2006)960-963	Hit-to-Lead studies: The discovery of potent, orally bioavailable thiazolopyrimidine CXCR2 receptor antagonists	15/noviembre/2005
D2	MX PA06003792	Nuevas 4-amino-tiazolo [4,5-d]-pirimidinas-2-sustituidas útiles como antagonistas del receptor de quimiocina, especialmente CX3CR1	14/junio/2006

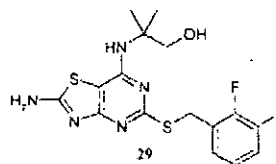
D1: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X05013892> divulga (Pág. 3, Ren. 9-27) que el enfoque inicial de HtL para examinar los efectos de un simple cambio de los sustituyentes sobre el núcleo tiazolopirimidina de antagonistas del receptor CXCR2 muestran que las áreas dignas de explotación fueron los sustituyentes 5-benziltio y 7-hidroxietilamino.



De igual forma, muestra (Pág. 4, Tabla 5) que los compuesto 28 y 29 fueron los más potentes del estudio, presentando una IC_{50} (μM) de 0.0095 y 0.014 respectivamente



Compuesto 28

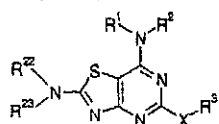


Compuesto 29

Adicionalmente, da a conocer (Pág. 3, Ren. 31-36) que dos sustituyentes 1.) el 3-fenoxi y 2.) el 2,3-difluoro aumentan la potencia en la sustitución 5-benziltio del núcleo tiazolopirimidinas.

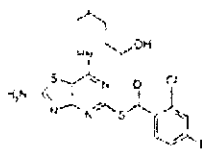
Finalmente, revela que la comparación de los compuesto 19 y 25 con 20 y 26 muestra la preferencia quiral de los isómeros (R) sobre (S) en los sustituyentes.

D2:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20060614&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=MX&NR=PA06003792A&KC=A&ND=2 divulga (página 10, renglones 20-25) un compuesto de fórmula Ib caracterizado por ser derivado de la 2,7-diamino-[1,3]tiazolo[4,5-D]pirimidina y ser empleado como antagonista del receptor CX3CR1.



Compuesto Ib

De igual modo, dentro de las realizaciones preferidas de la invención da a conocer en el ejemplo 10 (Pág. 41, Ren. 1-5) el compuesto (2R)-[2-amino-5-[4-bromo-2-fluorobencil)-(Rs, Ss)-sulfinil [1,3]tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il](metil)amino-4-metilpentan-1-ol.



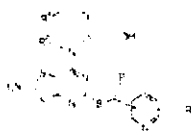
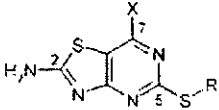
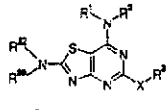
Ejemplo 10

Finalmente, indica que R^3 (Pág. 3, Ren. 19-21) representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 elementos que contienen 1 a 3 heteroátomos, el cual de acuerdo con la descripción (Pág. 3, Ren. 12-16) incluye furano, tiofeno, pirrol, oxazol, oxadiazol, isoxazol, imidazol, tiazol, triazol, tiadiazol, piridina, pirimidina y pirazina

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un grupo de compuestos de fórmula I derivados de la 2,7-diamino-5-tio-[1,3]tiazolo[4,5-D]pirimidina utilizados antagonistas del receptor CX3CR1 útiles para el tratamiento o profilaxis de desórdenes degenerativos entre otros

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
Compuesto de fórmula I	Compuesto de fórmula 1	Compuesto de fórmula Ib
 Derivados de la 2,7-diamino-5-tio-[1,3]tiazolo[4,5-D]pirimidina	 Derivados de la 2,7-diamino-5-tio[1,3] tiazolo [4,5-D]pirimidina,	 Derivados de la 2,7-diamino-5-sulfidil-[1,3]tiazolo[4,5-D]pirimidina,

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan derivados de la 2,7-diamino-5-tio-[1,3]tiazolo[4,5-D]pirimidina utilizados como antagonistas del receptor CX3CR1 útiles para el tratamiento o profilaxis de desórdenes degenerativos entre otras patologías.

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en las características correspondientes 1.) A la sustitución en la posición 5 del anillo 7-amino-[1,3]tiazolo[4,5-D]pirimidin-2(H)amino ya que en el documento D1 en los ejemplo 18, 23 a 29 (Pág. 3, Tablas 1 y 2) corresponde a un radical bencilo sustituido entre tanto la invención lo define como un grupo (piridin)metilo sustituido y 2.) En que el sustituyente 7-amino del Documento D1 corresponde a un hidroxietilamino sustituido en vez de ser un 4-metilpentan-1-ol

La diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en el documento D2 consiste 1.) En que el sustituyente 5 es una derivado de la 5-sulfidil tiazolopirimidina en lugar de ser derivado de la 5-tio-tiazolopirimidina y 2.) que dentro de las realizaciones preferidas como sustituyente en la posición 5 del anillo tiazolopirimidina no se ejemplifica un grupo alquilpiridina.

El efecto que se logra de modificar en los sustituyentes 5-benziltio y 7-hidroxietilamino el anillo 2,7-diamino-5-tio-[1,3]tiazolo[4,5-D]pirimidina es obtener antagonistas del receptor CX3CR1 útiles para el tratamiento o profilaxis de desórdenes degenerativos entre otros divulgados en el documento D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar los compuesto 18, 23 a 29 conocidos en D1 para obtener antagonistas del receptor CX3CR1 útiles para el tratamiento o profilaxis de desórdenes degenerativos".

Sin embargo, el documento D1 divulga que enfoque inicial de HtL para examinar los efectos de un simple cambio de los sustituyentes sobre el núcleo tiazolopirimidina de antagonistas del receptor CXCR2 muestran que las áreas dignas de explotación son los sustituyentes 5-benziltio y 7-hidroxietilamino.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, realizaría modificaciones a los compuestos divulgado en los ejemplo 18, 23 a 29 en el documento D1 en los sustituyentes 5-benziltio y/o 7-hidroxietilamino como está sugerido en el documento D1, de acuerdo con lo definido del documento D2 a través de sus ejemplos 1 a 13 en lo correspondiente al grupo 7-hidroxietilamino y lo definido

en la descripción para el radical 5-benziltio para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Por lo cual se considera que es obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 –10 y 12 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

7. Conclusión

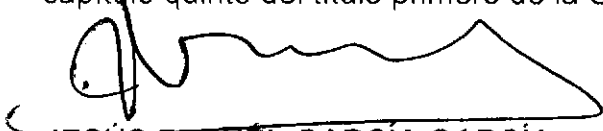
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	MX PA06003792	1-10 y 12	Nivel Inventivo
D2	Bioorganic & Medical Chemistry Letters 16(2006)960-963	1-10 y 12	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante y presentarla por escrito

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JESÚS FERNÉL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

13 de junio 2012
Elaborado por: Lenin Roberto Guerrero 
Revisado Por: Consuelo Leguizamón Leguizamón.
Aprobado por: Jesús Fernél García García.

Hit-to-Lead studies: The discovery of potent, orally bioavailable thiazolopyrimidine CXCR2 receptor antagonists

Andrew Baxter,¹ Anne Cooper, Elizabeth Kinchin, Kerry Moakes, John Uhlit and
Alan Wallace

Aster/eterna Rpt + Thompson's Bedgolf Road Loughborough LE11 5RT UK

Received 1 June 2015; revised 16 October 2015; accepted 27 October 2015
Available online 18 November 2015

Abstract A Hit-test-and-optimisation programme was carried out on a high throughput screening hit, the thiazolepyrimidine 1, which showed promising activity against *S. aureus*. The programme identified a novel molecule, 2, which was found to be more potent than 1.

resolving all the discovery of the patent.

The use of high throughput screening (HTS) and Hit-to-Lead (HtL) is now widespread in the pharmaceutical industry.¹ The lead identification process has been more accurately defined as two distinct steps: Active-to-Hit (AtH) and Hit-to-Lead.

AHL and LHL are based on our definitions of Actives, Lites and Leads.

- *4000x* are defined as being the raw output from a HTS and will be in the form of an *lc_w* using a HTS assay on a solution in DMSO of a sample from our compound collection.
- *lit* are defined in terms of a profile that includes confirmation of chemical structure and biological activity as well as physical chemistry data and drug metabolism and pharmacokinetics (DMPK) measurements. DMPK data are used in this early stage of the drug discovery process to avoid failure at a late stage due to poor pharmacokinetics/metabolic instability and/or poor oral absorption.
- *Leads* are described in terms of a target profile of chemical and biological data. This profile was chosen so that a Lead Optimisation (LO) programme would have a reasonable chance of producing a Candidate Drug (CD) in a target time of two years.

The Lead target profile used is shown in Figure 1. The competency target was arrived at by the empirical observation

[illegible]

0000-894X, see front matter © 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.sbsbs.2005.06.001

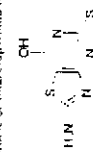
tion that once the 100 nM level has been achieved there are further increases in potency to the nanomolar level are normally possible. The physicochemical parameters are a reflection of the lipophilicity and molecular weight increases normally seen in LO programmes and are based on an extension of the arguments put forward by Teague et al.,² i.e. lower than the molecular weight (<500) and lipophilicity ($\log P < 5$) drug-like targets outlined by Lipinski et al.¹ In vitro and in vivo DMPPC targets have been equated to clearances of approximately half liver blood flow, detectable oral bioavailability and non-limiting plasma protein binding. In this way, lead compounds should give some oral exposure to and lead compounds should give the target mechanism and an in vivo hypothesis test of the target mechanism and be a solid starting point for a LO project leading to an orally active CD. Lead compound should fulfil the majority of the lead criteria – an explanation of any missed targets should be provided. It is also important at the lead stage that the series has a large scope for further optimisation including areas of unexplored SAR that will enable the LO project to increase potency and improve other properties going forward to CTRs, HTS and TRI, should aim to provide multiple series at the lead stage and this is seen as an important factor in de-risking future LO work. In this way, consistent standards are maintained for entry into LO and this should provide compound series that have optimisable structures, and DMPPC.

In our previous paper on the HD, carried out on tetraol-ethiols,⁴ the biological background and rationale in disease were presented. In this paper, we present a HD study that was carried out on a chemically distinct

[illegible]

Figure 1. The total energy lead (ergs/m²)

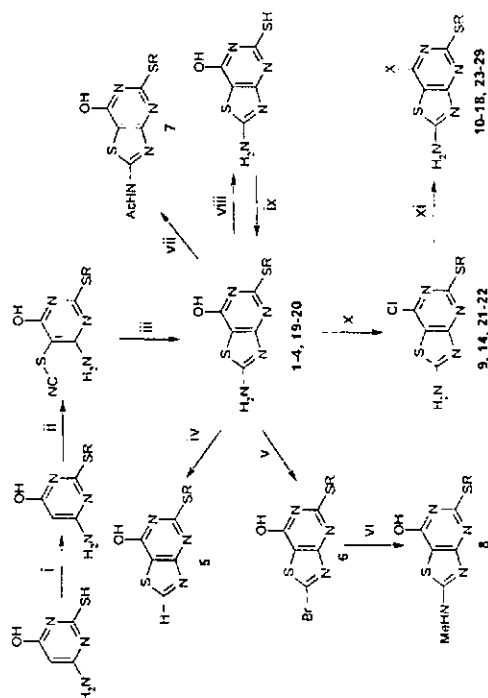
Table 1. The profile of the respondents by age and gender.



Cationic lead criteria*	Concentration (10 ³ µM)
Banding ($U_{50} < 0.1$ µM)	2.0
RT test ($U_{50} < 0.1$ µM)	4.0
Cat. test ($U_{50} < 1$)	1.5
Hurman macroscopic ($C_i \leq 2$)	2.0
Molecular weight (< 450)	7
Solubility (> 10 µg/ml)	2.0
$\log P \leq 3.0$	2.0
$\log P \leq 3.0$	2.0

Units as I move | where not stated.

but compound to provide a second lead series of "NCR2 antagonists. A HTS was undertaken to identify compounds that blocked the binding of [¹²⁵I]ML8 to human



X = amine or thiol

Scheme 1. Reagents and conditions: I. RBr, NaOH, EtOH , KSCN /pyridine, DMF, 67°C then cool to -5°C ; add HCl, 2 h; ii. DMSO, H_2O , 10 h, 110°C ; iii. CH_3COONa , THF- 65°C ; iv. TMSOP, tBuONO , CH_3CN , rt, 16 h; v. AlEt_3 , MeOH, rt; vi. ACl , pyridine, CH_2Cl_2 , vs. AlR₃, toluene, 0°C ; vii. CH_3I , DMSO, 30°C ; viii. NaOH , MeOH , reflux, 3 h; ix. amount of thiol, THF or DMSO, 65°C .

was associated with possible conjugation of the hydroxyl group and the presence of the lipophilic 5-pyridyl was also seen as a site of potential metabolic instability.

The synthetic routes to the thiazolopyrimidines prepared in this paper are shown in Scheme 1. Alkylation of 6-aminothiazole followed by thioxyanation and cyclization gave the alkylthiothiazolopyrimidines (4). Thioxylation with *tert*-butyl nitrite in THF or in the presence of TMSBr gave the 2-proton and 2-bromo-thiazolopyrimidines 5 and 6. Acetylation of 1 gave 7 and reaction of the bromo compound 6 with methylamine gave the methylamino analogue 8. The hydroxyl on thiazolopyrimidines 1 and 4 was converted to the chloro compounds 9 and 14 using phosphorus oxychloride. This chloro was readily displaced by a variety

Table 1. Chloroalkylation in DMF, show

Compound	R = benzyl (1), 2-phenyl (2), 3-phenyl (3), 4-phenyl (4), 5-phenyl (5), 6-phenyl (6), 7-phenyl (7), 8-phenyl (8), 9-phenyl (9), 10-phenyl (10), 11-phenyl (11), 12-phenyl (12), 13-phenyl (13), 14-phenyl (14), 15-phenyl (15)	Human microsomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)	Human microsomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)
1	1	13	13
4	6	<3	<3
20	1	1	1
24	11	7	7
29	5	31	31

Table 2. CNR2 antagonism binding potencies

Compound	Binding K_d (μ M)	Binding B_{max} (fmol/mg)	Human microsomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)	Human microsomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)
1	0.1	100	1	1
2	0.1	100	1	1
3	0.1	100	1	1
4	0.1	100	1	1
5	0.1	100	1	1
6	0.1	100	1	1
7	0.1	100	1	1
8	0.1	100	1	1
9	0.1	100	1	1
10	0.1	100	1	1
11	0.1	100	1	1
12	0.1	100	1	1
13	0.1	100	1	1
14	0.1	100	1	1
15	0.1	100	1	1

1. K_d values are $\pm$ 10%.

2. B_{max} values are $\pm$ 10%.

3. K_d values are $\pm$ 10%.

4. B_{max} values are $\pm$ 10%.

5. K_d values are $\pm$ 10%.

6. B_{max} values are $\pm$ 10%.

7. K_d values are $\pm$ 10%.

8. B_{max} values are $\pm$ 10%.

9. K_d values are $\pm$ 10%.

10. B_{max} values are $\pm$ 10%.

11. K_d values are $\pm$ 10%.

12. B_{max} values are $\pm$ 10%.

13. K_d values are $\pm$ 10%.

14. B_{max} values are $\pm$ 10%.

15. K_d values are $\pm$ 10%.

16. B_{max} values are $\pm$ 10%.

17. K_d values are $\pm$ 10%.

18. B_{max} values are $\pm$ 10%.

19. K_d values are $\pm$ 10%.

20. B_{max} values are $\pm$ 10%.

of amines and thiods to give compounds 10, 13 and 15, 18. In order to vary the alkylthio more widely we prepared the 2-phenyl-5-pyridyl-2-thiothiazolopyrimidine (19) by debenzylation of 4 with aminomethylamine. This thiol was then re-alkylated to give 21 and 20, which were chlorinated as above to give 21 and 22. Reaction of the chloro compounds 14, 21 and 22 with the appropriate hydroxyamines gave the compounds 23, 29.

The initial focus of HPLC was to examine the effects of simple changes to the substituents on the thiazolopyrimidine core. Variation of the 5-alkyl 5-substituent was undertaken via synthesis of each analogue starting from aminomethylamine (Scheme 1). CNR2 antagonism activity (Table 3) was lost in the change from phenyl (11) to methyl (12) and ethyl (13). An encouraging increase in potency was seen though with the benzylthio analogue 4. Some simple transformations were undertaken on the 2-amino group. Only replacement by hydrogen (5) showed any activity, bromo (6), acetylamino (7), and methylamino (8) were all inactive. The 2-amino group was kept constant in all subsequent analogues prepared in HPLC. The hydroxyl in the 7-position is amenable to variation via the readily prepared chloro compounds 9 and 14. Displacement with a wide variety of amines was undertaken in a combinatorial experiment. Compounds that showed activity as well as two inactive analogues were re-synthesised as solid characterised compounds. Simple amino substituents such as diethylamino (compound 10) and cyclopropylamino (compound 11) were inactive, but amino (compound 18) had reduced potency, but hydroxyethylamino (compound 12) retained activity. This activity was sensitive to chain length as the hydroxypropyl analogue (13) was inactive. Sulfur linked analogues (15, 17) were also inactive. This preliminary examination of SAR indicated that areas worthy of further exploration were the 5-benzylthio and the 7-hydroxyethylamino substituents.

Variation of the 5-benzyl substitution pattern was undertaken combinatorially using the reaction of the 7-hydroxy-5-thiol with a variety of benzyl halides. Two substitution patterns were chosen as they gave increased potency, the 3-phenoxymethyl and 2,3-difluoro. Confirmation (Table 3) was obtained by the resynthesis of

Compound	CNR2 antagonism binding potencies	Human microsomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)	Human microsomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)
1	1	13	13
4	6	<3	<3
20	1	1	1
24	11	7	7
29	5	31	31

Table 3. CNR2 antagonism binding potencies

Compound	CNR2 antagonism binding potencies	Human microsomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)	Human microsomes (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15)
1	1	13	13
4	6	<3	<3
20	1	1	1
24	11	7	7
29	5	31	31

1. K_d values are $\pm$ 10%.

2. B_{max} values are $\pm$ 10%.

3. K_d values are $\pm$ 10%.

4. B_{max} values are $\pm$ 10%.

5. K_d values are $\pm$ 10%.

6. B_{max} values are $\pm$ 10%.

In vitro metabolic stability and *in vivo* pharmacokinetics were determined for key compounds throughout this study. The results are shown in Table 4. The initial pentylthio compound 1 was metabolised *in vitro* by rat hepatocytes indicating a conjugation mechanism. The benzylthio analogue 4 has a similar profile but the diethylthio compound 20 is much more stable to both rat hepatocytes and human microsomes. This indicated that oxidation followed by conjugation was probably the metabolic route and that could be blocked by fluorination of the phenyl ring. This profile is maintained *in vivo* in the rat, compound 20 having low clearance and adequate intravenous half-life. A slight increase in metabolic instability is seen with the hydroxyamino derivatives 24 and 29 but these compounds otherwise have an encouraging profile. In particular, compound 29 (Table 5) fulfils most of the lead DMMPK criteria including oral bioavailability even though the solubility is low. A slight increase in human microsome clearance was observed but other close analogues (20 and 24) were more stable. The thiazolopyrimidines exemplified by compound 29 formed the basis of a new lead (optimisation project).

References and notes

1. Michie, W. F. *Pharm. News* 1996, 3, 19.
2. Teague, S. J.; Davis, A. D.; Lessner, P. O.; Opera, T. *Angew. Chem.* 1996, 108, 3711.
3. Lapinski, C. A.; Lombardo, F.; Donnelly, B. W.; Feeney, P. *J. Med. Drug Dyn.* 1996, 19, 3.
4. Baxter, A.; Remon, C.; Kent, J.; Boden, K.; Hough, S.; Cooper, A.; Knecht, E.; Knecht, R.; McNally, T.; Mortimore, M.; Roberts, B.; Hunt, I. *Boehr. Med. Chem. Lett.* 2003, 12, 2623.
5. For full details of the biological assays used see: Austin, R.; Baxter, A.; Bonner, R.; Hunt, I.; Knecht, R.; Knecht, F.; Willis, P. *Int. Patent Appl.* WO 00/09511.
6. Baker, I. A.; Chadfield, P. V. *J. Chem. Soc.* 1970, 2478.
7. Lanzillo, A. E.; Ziegler, I. B.; Shabier, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 1666.

solid characterised samples of compounds 19 (IC₅₀ 0.18 nM) and 20 (IC₅₀ 0.27 nM). The chloro compounds (14, 23 and 24) were then reacted with a set of 2-hydroxyamines in a combinatorial experiment. A large number of alkyl substituted hydroxyamines are readily available in chiral form as they are derived from amino acids. The most potent of these were chosen for resynthesis together with the optical isomer. Comparison of compounds 19 and 25 with 20 and 26 shows the chiral preference for (R) over (S) in this substituent. Compounds 28 and 29 were the most potent prepared in this study.