



Organización y
Digitalización CSA Ltda

27

6



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVA CREACION

09-77326

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE 3-CINOLINA CARBOXAMIDA Y SU USO PARA
TRATAR EL CANCER

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 24 de Julio de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-077326- -00000-0000

Fecha: 2009-07-24 16:52:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000132

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996

TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2008/000256

Fecha

Enero 24, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/090353

Fecha

Julio 31, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE 3-CINOLINA CARBOXAMIDA Y SU USO PARA
TRATAR EL CANCER

Clasificación Internacional (51) C07D 237/28, A61K 31/502, A61P 35/00

Prioridad		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐		US	Enero 25, 2007	60/886.585
		US	Julio 24, 2007	60/951,576

9

Comprobante de pago No. 09-52,454

Fecha Julio 17 de 2009



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 07-074.694



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que 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 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2008/000256

Leslie DAKIN, ✓
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, MA 02451
Estado Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Claude Afona OGEO, ✓
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, MA 02451
Estado Unidos
Nacionalidad: Ghanesa

David SCOTT, ✓
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, MA 02451
Estado Unidos
Nacionalidad: Británica

XiaoLan ZHENG, ✓
AstraZeneca R & D Boston,
35 Gatehouse Drive,
Waltham, MA 02451
Estado Unidos
Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 52,454
FECHA : JULIO 17 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-077326- -00000-0000

Fecha: 2009-07-24 16:52:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	10797230	16/07/2009	8,742,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjustia

Apostilla adjunta:

6

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Miri. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Björn Sandin", followed by a period.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Mour
Natalia Castro

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquera
Catalina Barbastefan

Of Counsel
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncaleán

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Mour and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

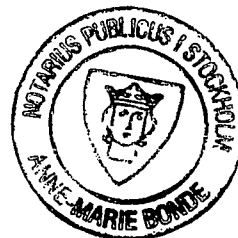
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Mour y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha: **24 OCTOBER 2007**

City/Country/Ciudad,País: **SÖDERTÄLJE**



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

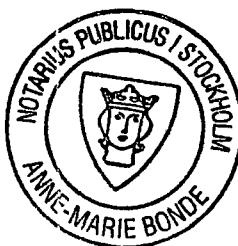
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory

10/10/07

P

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as DULY AUTHORISED SIGNATORY of ASTRAZENECA AB

3. That ASTRAZENECA AB having its principal place of business located in SODERTALJE, SWEDEN

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ASTRAZENECA AB

2. AUTHORISATION IN FAVOUR OF SIGNATORY

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

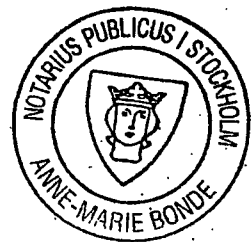
4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (ilegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- 12
- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
 - La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
 - La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde -- Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

3

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de
Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del
documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"*

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

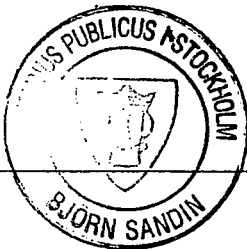
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:



[Handwritten signature]

[Handwritten mark]

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

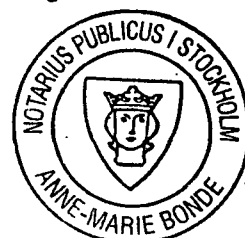

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

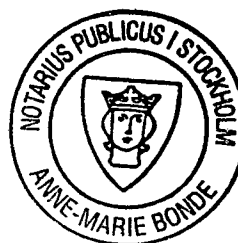
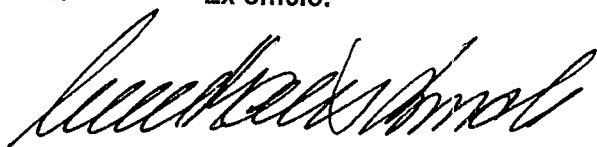
has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



17

10.11426

The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that

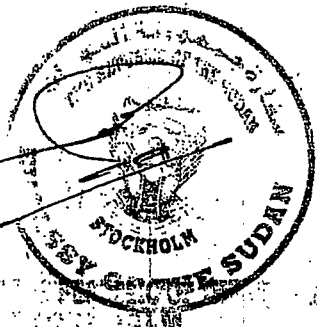
Mr. S. Amin - Hakim Isma

Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall

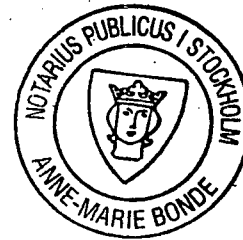
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this 14th day of August
1967 PAID 2007

Agneta Foderlund



SIGNATURE OF Agneta Foderlund
AND STAMP OF: Sec MFA
SIGNATURE: Mohamed Hussein
DATE: 20-08-07



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 July 2008 (31.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/090353 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 237/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/GB2008/000256

(22) International Filing Date: 24 January 2008 (24.01.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/886,585 25 January 2007 (25.01.2007) US
60/951,576 24 July 2007 (24.07.2007) US

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MT, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ only):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DAKIN, Leslie

[US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US). **OGOE, Claude, Afona** [GH/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US). **SCOTT, David** [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US). **ZHENG, XiaoLan** [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

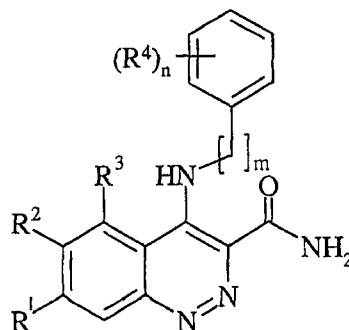
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: 3 - CINNOLINECARBOXAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR TREATING CANCER



(I)

(57) Abstract: The invention relates to chemical compounds of formula (I): Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof which possess CSF 1R kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti cancer effect in a warm blooded animal such as man.

3 - CINNOLINECARBOXAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR TREATING CANCER

The invention relates to chemical compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which possess colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti-cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

Receptor tyrosine kinases (RTK's) are a sub-family of protein kinases that play a critical role in cell signalling and are involved in a variety of cancer related processes including cell proliferation, survival, angiogenesis, invasion and metastasis. There are believed to be at least 96 different RTK's including CSF-1R.

CSF-1R or c-fms was originally identified as the oncogene v-fms from the feline sarcoma virus. CSF-1R is a member of the class III RTK's along with c-Kit, fms-related tyrosine kinase 3 (Flt3) and Platelet-derived growth factor receptor α and β (PDGFR α and PDGFR β). All of these kinases have been implicated in the process of tumorigenesis. CSF-1R is normally expressed as an immature 130 kDa transmembrane protein and ultimately results in a mature 145-160 kDa cell surface N-linked glycosylated protein. Macrophage colony stimulating factor (M-CSF or CSF-1), the ligand for CSF-1R, binds to the receptor resulting in dimerization, auto-phosphorylation of the receptor and subsequent activation of downstream signal transduction cascades (C.J. Sherr, Biochim Biophys Acta, 1988, 948: 225-243).

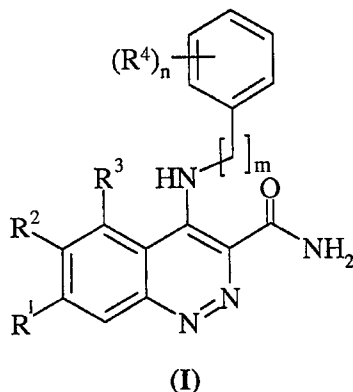
CSF-1R is normally expressed in myeloid cells of the mononuclear phagocytic lineage and their bone-marrow progenitors as well as the epithelial cells of the ducts and alveoli in the lactating, but not normal resting, breast tissue. CSF-1R activation stimulates the proliferation, survival, motility and differentiation of cells of the monocyte/macrophage lineage. The mature macrophage plays a key role in normal tissue development and immune defence (F.L. Pixley and E.R. Stanley, Trends in Cell Biology, 2004, 14(11): 628-638). For example, osteoblasts secrete CSF-1 and activate the receptor on osteoclastic progenitors resulting in differentiation into mature osteoclasts (S.L. Teitelbaum, Science, 2000, 289: 1504-1508). The CSF-1R axis plays an important role in placental development, embryonic implantation,

mammary gland ductal and lobuloalveolar development and lactation (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

Transfection of CSF-1R with or without CSF-1 induces transformation and *in vivo* tumorigenicity of NIH3T3 (Rat2 and ovarian granulosa cells. Autocrine and/or paracrine signaling mechanisms have been implicated in the activation of CSF-1R in the tumour epithelium and tumour associated macrophage. Aberrant expression and activation of CSF-1R and/or its ligand have been found in human myeloid leukaemia, prostate, breast, ovarian, endometrial and a variety of other cancers. A number of studies have demonstrated that the overexpression of CSF-1R is associated with poor prognosis in several of these cancers. In addition, the CSF-1/CSF-1R axis plays a key role in the regulation of tumour-associated macrophage, which have been postulated to play a significant role in tumour angiogenesis, invasion and progression (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

In WO 2006/124996 Supergen Inc discloses certain inhibitors of Polo-Like Kinase-1; in WO/2007045861 Aston et al., and Glaxo Group Limited disclose certain inhibitor of phosphodiesterase type IV, and in WO2006/067445 AstraZeneca discloses certain inhibitors of CSF-1R. The present inventors have found that a novel class of cinnolines are inhibitors of CSF-1R and this forms the basis of the present invention.

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



wherein:

R¹ and **R²** are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, 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*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)amino, 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,

C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹ and R² independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶;

5 R³ is hydrogen or halo;

 m is 0 or 1;

 R⁴ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, 10 *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylaminol, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

15 or wherein if two R⁴ groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring; wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R⁷; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁸;

20 n is 0-5; wherein the values of R⁴ are the same or different;

 R⁵ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, 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*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, 25 *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, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl-R⁹- or heterocyclyl-R¹⁰-; wherein R⁵ may be optionally substituted on carbon by one or more R¹¹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹²;

30 R⁶ and R¹² are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein

R^6 and R^{12} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

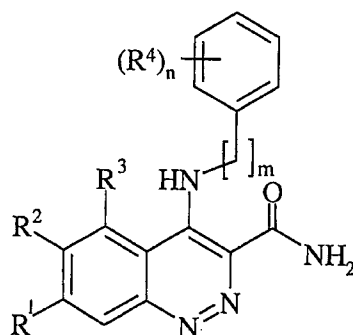
R^{13} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{14} - or heterocyclyl- R^{15} -; wherein R^{13} may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{17} ;

R^9 , R^{10} , R^{14} and R^{15} are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{21})- or -N(R^{22})SO₂-; wherein R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} and R^{22} are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

R^8 and R^{17} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

R^7 , R^{11} and R^{16} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, N -methyl- N -ethylamino, acetylamino, N -methylcarbamoyl, N -ethylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, N,N -diethylcarbamoyl, N -methyl- N -ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphanyl, ethylsulphanyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N -methylsulphamoyl, N -ethylsulphamoyl, N,N -dimethylsulphamoyl, N,N -diethylsulphamoyl or N -methyl- N -ethylsulphamoyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^1 and R^2 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ;

R^3 is hydrogen or halo;

m is 0 or 1;

R^4 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, N -methyl- N -ethylamino, acetylamino, N -methylcarbamoyl, N -ethylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, N,N -diethylcarbamoyl, N -methyl- N -ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N -methylsulphamoyl, N -ethylsulphamoyl, N,N -dimethylsulphamoyl, N,N -diethylsulphamoyl or N -methyl- N -ethylsulphamoyl;

or wherein if two R^4 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring; wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R^7 ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^8 ;

n is 0-5; wherein the values of R^4 are the same or different;

R^5 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^9 - or heterocyclyl- R^{10} -; wherein R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{11} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{12} ;

R^6 and R^{12} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^6 and R^{12} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^{13} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{14} - or heterocyclyl- R^{15} -; wherein R^{13} may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{17} ;

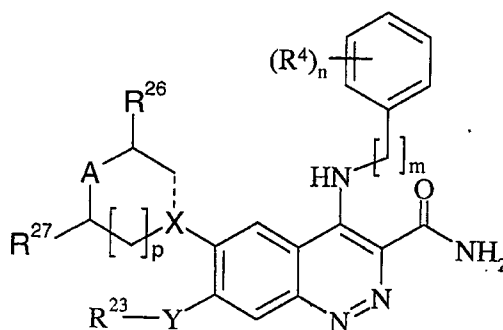
R^9 , R^{10} , R^{14} and R^{15} are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{21})- or -N(R^{22})SO₂-; wherein R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} and R^{22} are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

R^8 and R^{17} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

R^7 , R^{11} and R^{16} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino,

ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (I) having formula (IA):



formula (IA)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

--- is selected from a single and double bond;

if --- is a single bond, then X is selected from CR²⁴ and N;

if --- is a double bond, then X is C;

Y is selected from O and S;

A is selected from O, S, NR²⁵, and CR²⁸R²⁹;

p is 0-2;

m is 0 or 1;

R⁴ is independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

or wherein if two R^4 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring; wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R^7 ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^8 ;

n is 0-5; wherein the values of R^4 are the same or different;

R^7 may be independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphanyl, ethylsulphanyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

R^8 may be selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

R^{23} is selected from H, and C_{1-6} alkyl wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted with C_{1-6} alkoxy;

R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{28} are each independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl;

R^{25} may be selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkanoyl, wherein C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkanoyl may be optionally substituted on carbon by one or more R^{30} ;

or R^{25} and R^{27} together with the atom they are attached may optionally form a heterocyclic ring; wherein said heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{36} ;

R^{29} may be selected from hydrogen and amino, wherein amino may be optionally substituted with one or more C_{1-6} alkyl;

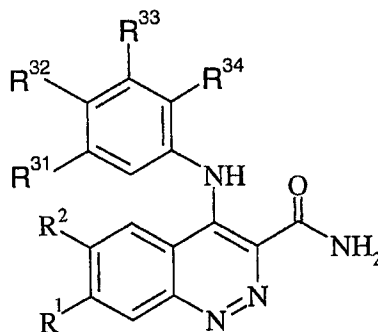
R^{30} may be selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl,

methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl and *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; and

- R^{35} may be independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

R^{36} may be selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl.

- In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (I) having formula (IB):



formula (IB)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, *N*-(C_{1-6} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, *N*-(C_{1-6} alkyl)-*N*-(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^1 and R^2 independently of each other may be optionally substituted

on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ;

R^5 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^9 - or heterocyclyl- R^{10} -; wherein R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{11} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{12} ;

R^6 and R^{12} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^6 and R^{12} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

R^{13} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{14} - or heterocyclyl- R^{15} -; wherein R^{13} may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{17} ;

R^9 , R^{10} , R^{14} and R^{15} are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{21})- or -N(R^{22})SO₂-; wherein R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} and R^{22} are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

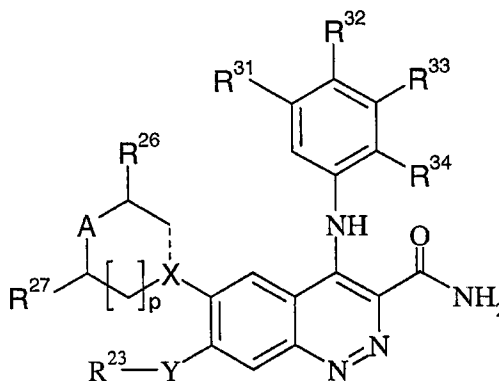
R^{17} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

R^{11} and R^{16} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl,

C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; and

R³¹, R³², R³³, and R³⁴ are each independently selected from hydrogen, halo, and C₁₋₄alkyl.

In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (I) having formula (IC):



formula (IC)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- is selected from a single and double bond;
- if --- is a single bond, then X is selected from CR²⁴ and N;
- if --- is a double bond, then X is C;
- Y is selected from O and S;
- A is selected from O, S, NR²⁵, and CR²⁸R²⁹;
- p is 0-2;
- R²³ is C₁₋₆alkyl;
- R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁸ are each independently selected from hydrogen and C₁₋₆alkyl;
- R²⁵ may be selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkanoyl wherein C₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkanoyl may be optionally substituted on carbon by one or more R³⁰;
- R²⁹ may be selected from hydrogen and amino optionally substituted with one or more C₁₋₆alkyl;

R^{30} may be selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylaminol, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl,
 5 *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl, and *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

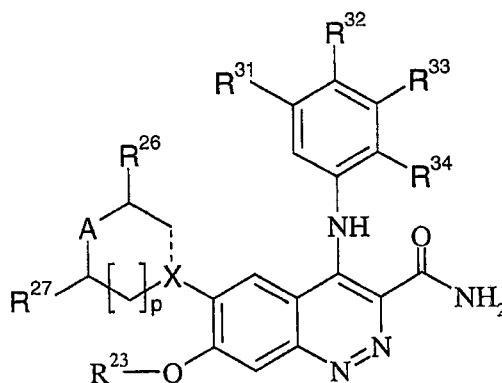
R^{31} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

10 R^{32} is selected from hydrogen, halo, and C_{1-4} alkyl;

R^{33} is selected from hydrogen and halo; and

R^{34} is selected from halo.

In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (I) having formula (ID):



formula (ID)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

--- is selected from a single and double bond;

if --- is a single bond, then X is selected from CH and N;

20 if --- is a double bond, then X is C;

A is selected from O, NR^{25} , and CHR^{29} ;

p is 0-2;

R^{23} is selected from methyl and ethyl;

R^{25} is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, 1-methoxy-2-ethyl,

25 1-hydroxy-2-ethyl, 1,1,1-trifluoro-2-ethyl, 2-hydroxy-1-propionyl, and mesyl;

R^{26} and R^{27} , are each independently selected from hydrogen and methyl;

R^{29} may be dimethylamino;

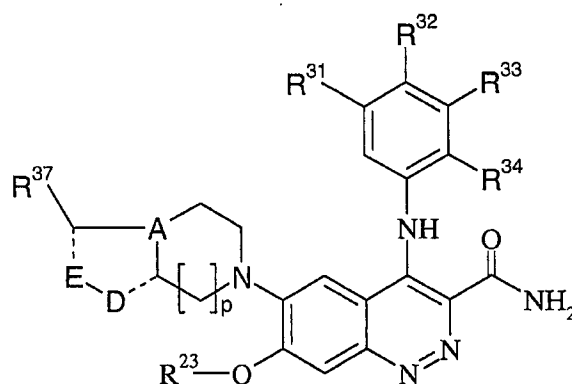
R^{31} is selected from hydrogen and methyl;

R^{32} is selected from hydrogen, fluoro, and methyl;

R^{33} is selected from hydrogen and chloro; and

5 R^{34} is selected from fluoro and chloro.

In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (I) having formula (IE):



formula (IE)

10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

--- is selected from a single and double bond;

A is selected from N, and CH;

D is selected from N, NH, CH, and CH₂;

E is selected from N, NH, CH, and CH₂;

15 p is 0-1;

R^{23} is selected from C₁₋₆alkyl;

R^{31} is selected from hydrogen and C₁₋₄alkyl;

R^{32} is selected from hydrogen, halo, and C₁₋₄alkyl;

R^{33} is selected from hydrogen and halo; and

20 R^{34} is halo; and

R^{37} is selected from H and OH.

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups. References to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. For example, "C₁₋₆alkyl" includes 25 C₁₋₄alkyl, C₁₋₃alkyl, propyl, isopropyl and *t*-butyl. A similar convention applies to other

radicals, for example "phenylC₁₋₆alkyl" includes phenylC₁₋₄alkyl, benzyl, 1-phenylethyl and 2-phenylethyl. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

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 4-12 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 a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. Examples and suitable values of the term "heterocyclyl" are morpholino, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrrolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, indolyl, quinolyl, thienyl, 1,3-benzodioxolyl, thiadiazolyl, piperazinyl, thiazolidinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholino, pyrrolinyl, homopiperazinyl, 3,5-dioxapiperidinyl, tetrahydropyranyl, imidazolyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, isoxazolyl, *N*-methylpyrrolyl, 4-pyridone, 1-isoquinolone, 2-pyrrolidone, 4-thiazolidone, pyridine-*N*-oxide and quinoline-*N*-oxide. A particular example of the term "heterocyclyl" is pyrazolyl. In one aspect of the invention 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, it may, unless otherwise specified, be carbon or nitrogen linked, a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides.

A "carbocyclyl" is a saturated, partially saturated or unsaturated, mono or bicyclic carbon ring that contains 3-12 atoms; wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-. Particularly "carbocyclyl" is a monocyclic ring containing 5 or 6 atoms or a bicyclic ring containing 9 or 10 atoms. Suitable values for "carbocyclyl" include cyclopropyl, cyclobutyl, 1-oxocyclopentyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, phenyl, naphthyl, tetralinyl, indanyl or 1-oxoindanyl. A particular example of "carbocyclyl" is phenyl.

"If two R⁴ groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring". Said "carbocyclic ring" or a "heterocyclic ring" is therefore fused to the phenyl ring of formula (I).

A "carbocyclic ring" is a partially saturated or totally unsaturated, monocyclic ring that contains 3-8 carbon atoms of which two are shared with the phenyl ring in formula (I); wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)-. Suitable examples of a "carbocyclic ring" fused to the phenyl ring in formula (I) include indanyl (carbocyclic ring is

a partially saturated 5 membered ring) and naphthyl (carbocyclic ring is a totally unsaturated 6 membered ring).

A "heterocyclic ring" is a partially saturated or totally unsaturated, monocyclic ring containing 4-8 atoms of which at least one atom is chosen from nitrogen, sulphur or oxygen and two atoms are carbon atoms shared with the phenyl ring in formula (I); wherein a -CH₂- group can optionally be replaced by a -C(O)- and a ring sulphur atom may be optionally oxidised to form the S-oxides. Suitable examples of a "heterocyclic ring" fused to the phenyl ring in formula (I) include indoliny (heterocyclic ring is a partially saturated 5 membered ring containing one nitrogen atom) and quinoxaliny (heterocyclic ring is a totally unsaturated 6 membered ring containing two nitrogen atoms).

An example of "C₁₋₆alkanoyloxy" is acetoxy. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonyl" include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *n*- and *t*-butoxycarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkoxy" include methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₆alkanoylamino" include formamido, acetamido and propionylamino. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2" include methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkanoyl" include propionyl and acetyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino" include di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. Examples of "C₂₋₆alkenyl" are vinyl, allyl and 1-propenyl. Examples of "C₂₋₆alkynyl" are ethynyl, 1-propynyl and 2-propynyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl" are *N*-(methyl)sulphamoyl and *N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl" are *N,N*-(dimethyl)sulphamoyl and *N*-(methyl)-*N*-(ethyl)sulphamoyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl" are *N*-(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, methylaminocarbonyl and ethylaminocarbonyl. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl" are *N,N*-(C₁₋₄alkyl)₂carbamoyl, dimethylaminocarbonyl and methylethylaminocarbonyl. Examples of "C₁₋₆alkylsulphonyl" are mesyl, ethylsulphonyl and isopropylsulphonyl. Examples of "C₁₋₆alkylsulphonylamino" are mesylamino, ethylsulphonylamino and isopropylsulphonylamino. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonylamino" are methoxycarbonylamino and *t*-butoxycarbonylamino. Examples of "C₁₋₆alkoxycarbonylamino" include methoxycarbonylamino and *t*-butoxycarbonylamino.

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

34

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

Some compounds of the formula (I) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (E- and Z- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess CSF-1R kinase inhibitory activity. The invention further relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I) that possess CSF-1R kinase inhibitory activity.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess CSF-1R kinase inhibitory activity.

Particular values of variable groups are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-6} alkoxy or heterocyclyl; wherein R^1 and R^2 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ; wherein

R^5 is C_{1-6} alkoxy; and

R^6 is C_{1-6} alkyl.

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-6} alkoxy or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ; wherein R^6 is selected from C_{1-6} alkyl.

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-6} alkoxy or piperazinyl; wherein R^1 and R^2 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ; wherein

R^5 is C_{1-6} alkoxy; and

R^6 is C_{1-6} alkyl.

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-6} alkoxy or piperazinyl; wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6 ; wherein R^6 is selected from C_{1-6} alkyl.

- 5 R^1 and R^2 are independently selected from methoxy, ethoxy or piperazin-1-yl; wherein R^1 and R^2 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ; wherein

R^5 is methoxy; and

- 10 R^6 is methyl, ethyl, isopropyl or *t*-butyl.

R^1 and R^2 are independently selected from methoxy, ethoxy or piperazinyl; wherein said piperazinyl may be optionally substituted on nitrogen by a group selected from R^6 ; wherein R^6 is selected from methyl, ethyl or isopropyl.

- 15 R^1 and R^2 are independently selected from 2-methoxyethoxy, ethoxy, methoxy, 4-ethylpiperazin-1-yl, 4-isopropylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl or 4-*tert*-butylpiperazin-1-yl.

R^1 and R^2 are independently selected from methoxy, ethoxy, 1-methylpiperazin-4-yl, 1-ethylpiperazin-4-yl or 1-isopropylpiperazin-4-yl.

- 20 R^1 and R^2 are both methoxy or R^1 is ethoxy and R^2 is selected from 1-methylpiperazin-4-yl, 1-ethylpiperazin-4-yl or 1-isopropylpiperazin-4-yl.

R^1 and R^2 are both methoxy.

R^1 is ethoxy and R^2 is selected from 1-methylpiperazin-4-yl, 1-ethylpiperazin-4-yl or 1-isopropylpiperazin-4-yl.

R^1 is 2-methoxyethoxy, ethoxy or methoxy.

- 25 R^2 is 4-ethylpiperazin-1-yl, 4-isopropylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-*tert*-butylpiperazin-1-yl or methoxy.

R^1 is 2-methoxyethoxy, ethoxy or methoxy and R^2 is 4-ethylpiperazin-1-yl, 4-isopropylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-*tert*-butylpiperazin-1-yl or methoxy.

R^3 is hydrogen.

- 30 m is 0.

m is 1.

R^4 is selected from halo or methyl.

R^4 is selected from fluoro, chloro or methyl.

n is 2; wherein the values of R⁴ are the same or different.

R⁴, n and the phenyl to which they are attached form 2,3-dichlorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2-fluoro-4-methyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl or 3-chloro-2-fluoro-phenyl.

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

R¹ and R² are independently selected from C₁₋₆alkoxy or heterocyclyl; wherein R¹ and R² independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶;

R³ is hydrogen;

m is 0;

R⁴ is selected from halo or methyl;

n is 2; wherein the values of R⁴ are the same or different;

15 R⁵ is C₁₋₆alkoxy; and

R⁶ is C₁₋₆alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

20 R¹ and R² are independently selected from C₁₋₆alkoxy or heterocyclyl; wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶; wherein R⁶ is selected from C₁₋₆alkyl;

R³ is hydrogen;

m is 0;

25 R⁴ is selected from halo or methyl; and

n is 2; wherein the values of R⁴ are the same or different;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

30 R¹ and R² are independently selected from 2-methoxyethoxy, ethoxy, methoxy, 4-ethylpiperazin-1-yl, 4-isopropylpiperazin-1-yl, 4-methylpiperazin-1-yl or 4-tert-butylpiperazin-1-yl;

R³ is hydrogen;

m is 0;

R⁴ is selected from fluoro, chloro or methyl; and

n is 2; wherein the values of R⁴ are the same or different;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

R¹ and R² are independently selected from methoxy, ethoxy, 1-methylpiperazin-4-yl, 1-ethylpiperazin-4-yl or 1-isopropylpiperazin-4-yl;

R³ is hydrogen;

10 m is 0;

R⁴ is selected from fluoro, chloro or methyl; and

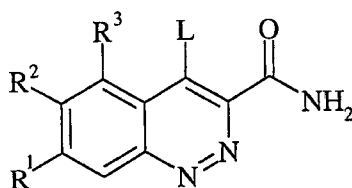
n is 2; wherein the values of R⁴ are the same or different;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

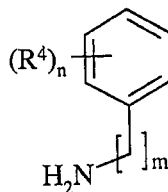
Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

Process a) reacting a compound of formula (II):



(II)

wherein L is a displaceable atom or group; with a compound of formula (III):

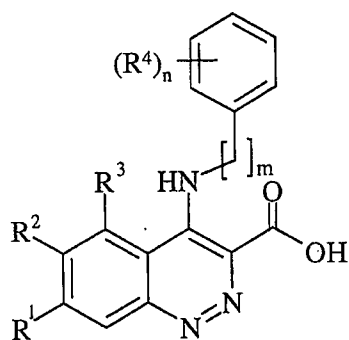


(III)

25 or

Process b) reacting a compound of formula (IV):

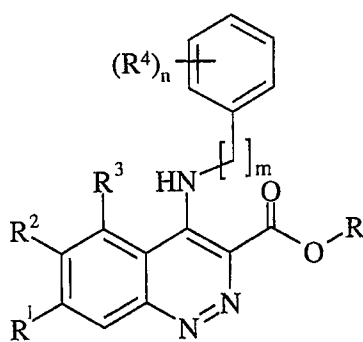
- 20 -



(IV)

or an activated derivative thereof; with ammonia;

Process c) reacting a compound of formula (V):

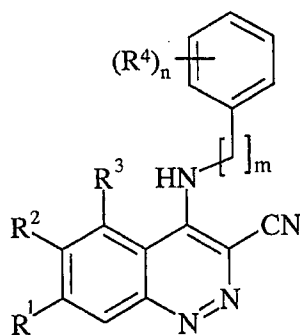


(V)

wherein R is C₁₋₆alkyl, in particular methyl and ethyl; with formamide and a base;

or

Process d) hydrolysis of a compound of formula (VI):

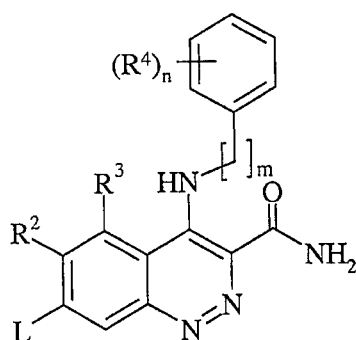


(VI)

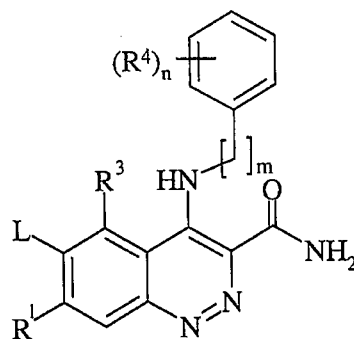
or

Process e) for compounds of formula (I) when one of R¹ and R² is a carbon linked group; by reaction of a compound of formula (VIIa) or (VIIb):

39

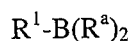


(VIIa)

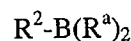


(VIIb)

wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (VIIIa) or (VIIIb):



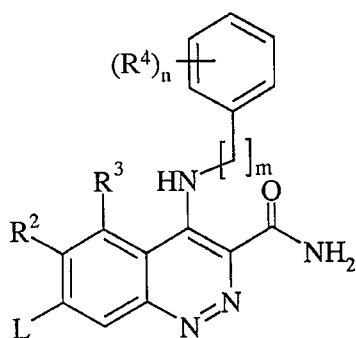
(VIIIa)



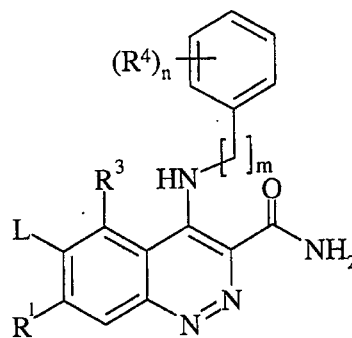
(VIIIb)

wherein $-B(R^a)_2$ is a boronic acid derivative or trialkylborane; or

Process f) for compounds of formula (I) when one of R^1 and R^2 is a nitrogen linked group; by reaction of a compound of formula (IXa) or (IXb):



(IXa)



(IXb)

wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (Xa) or (Xb):



(Xa)



(Xb)

and thereafter if necessary:

- 15 i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

L is a displaceable group, suitable values for L include chloro, bromo, tosyl and trifluoromethylsulphonyloxy.

$-B(R^a)_2$ is a boronic acid derivative, suitable examples of boronic acid derivatives include dihydroxyboryl, 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolanyl; a suitable example of a trialkylborane is 9-borabicyclo[3.3.1]nonyl.

Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

- 5 *Process a)* Compounds of formula (II) can be reacted with compounds of formula (III) in a solvent such as ethanol or dimethylformamide, usually under thermal conditions often in the range of 70 °C to 100 °C, and in some cases catalysed by the addition of acetic acid.

Alternatively, compounds of formula (II) can be reacted with compounds of formula (III) using coupling chemistry utilizing an appropriate catalyst and ligand such as $Pd_2(dba)_3$ and BINAP respectively and a suitable base such as sodium *tert*-butoxide or cesium carbonate. The reaction usually requires thermal conditions often in the range of 80 °C to 100 °C.

Compounds of formula (II) may be prepared by a modification of *Scheme 1* or *Scheme 2* (see below).

- 15 Compounds of formula (III) are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

Process b) Acids of formula (IV) and ammonia may be coupled together in the presence of a suitable coupling reagent. Standard peptide coupling reagents known in the art can be employed as suitable coupling reagents, for example carbonyldiimidazole and dicyclohexylcarbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as dimethylaminopyridine or 4-pyrrolidinopyridine, optionally in the presence of a base for example triethylamine, pyridine, or 2,6-di-*alkyl*-pyridines such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-butylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran and 25 dimethylformamide. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40 °C.

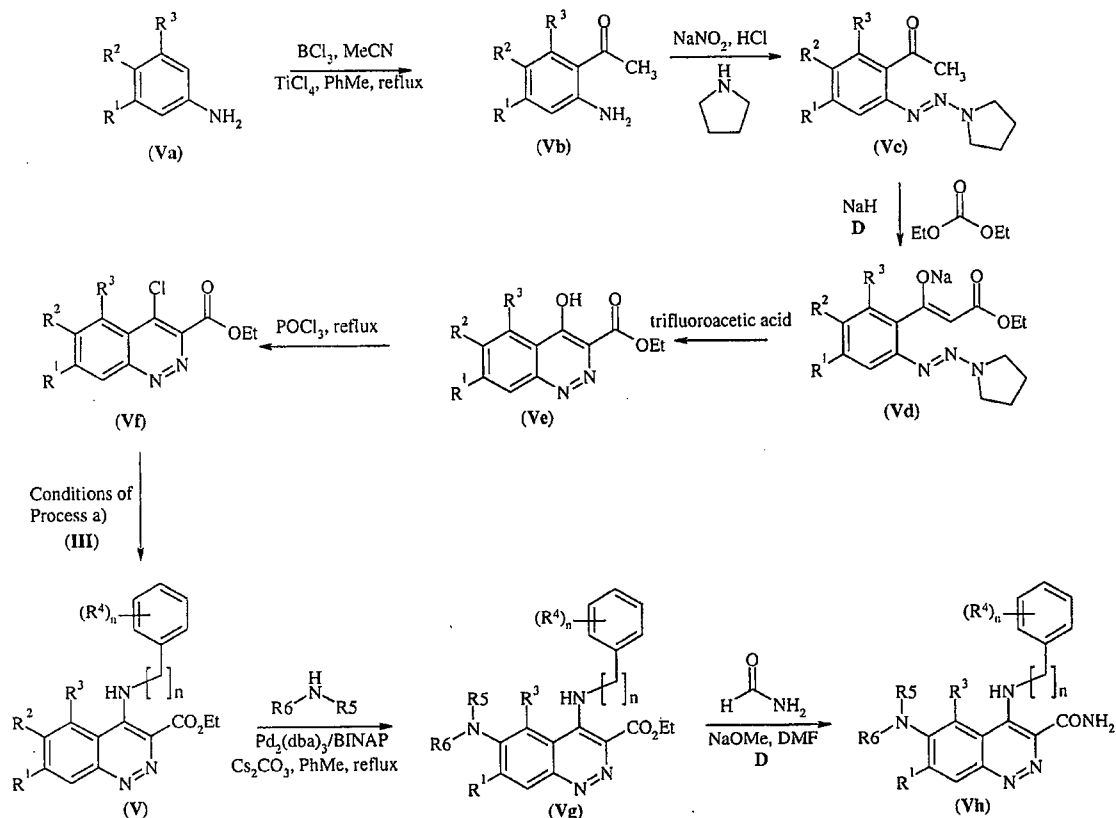
Suitable activated acid derivatives include acid halides, for example acid chlorides, and active esters, for example pentafluorophenyl esters. The reaction of these types of compounds with amines is well known in the art, for example they may be reacted in the 30 presence of a base, such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40 °C.

Compounds of formula (IV) may be prepared by a modification of *Scheme 1* or *Scheme 2* (see below).

Process c) Esters of formula (V) may be reacted together with formamide and a base.

Preferably this reaction occurs sequentially, addition of the formamide first, followed by the
5 base. Suitable bases are alkoxide bases, for example methoxide and ethoxide bases, eg sodium methoxide. The reaction is typically performed at a temperature of 100 °C in a suitable solvent such as DMF.

Compounds of formula (V) may be prepared according to *Scheme 1*.



Scheme 1

Compounds of formula (Va) and (Vb) are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

Process d) Compounds of formula (VI) can be hydrolysed under standard acidic or basic
15 conditions.

Compounds of formula (VI) may be prepared by a modification of *Scheme 1* or *Scheme 2*.

42

Process e) Compounds of formula (VIIa) and (VIIb) can be reacted with boronic acid derivatives of formula (VIIIa) and (VIIIb) using a palladium catalyst and a base. A suitable catalyst is $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and a suitable base is potassium carbonate. The reaction is typically performed at a temperature of 100 °C, or under microwave conditions, in a suitable solvent system such as dioxane/water.

Compounds of formula (VIIa) and (VIIb) can be reacted with trialkylboranes of formula (VIIIa) and (VIIIb) under standard Suzuki conditions, for example using a Pd catalyst in the presence of a base in a suitable solvent, for example, DMF typically at 50°C.

Compounds of formula (VIIa) and (VIIb) may be prepared by a modification of
10 *Scheme 1* or *Scheme 2*.

Compounds of formula (VIIIa) and (VIIIb) are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

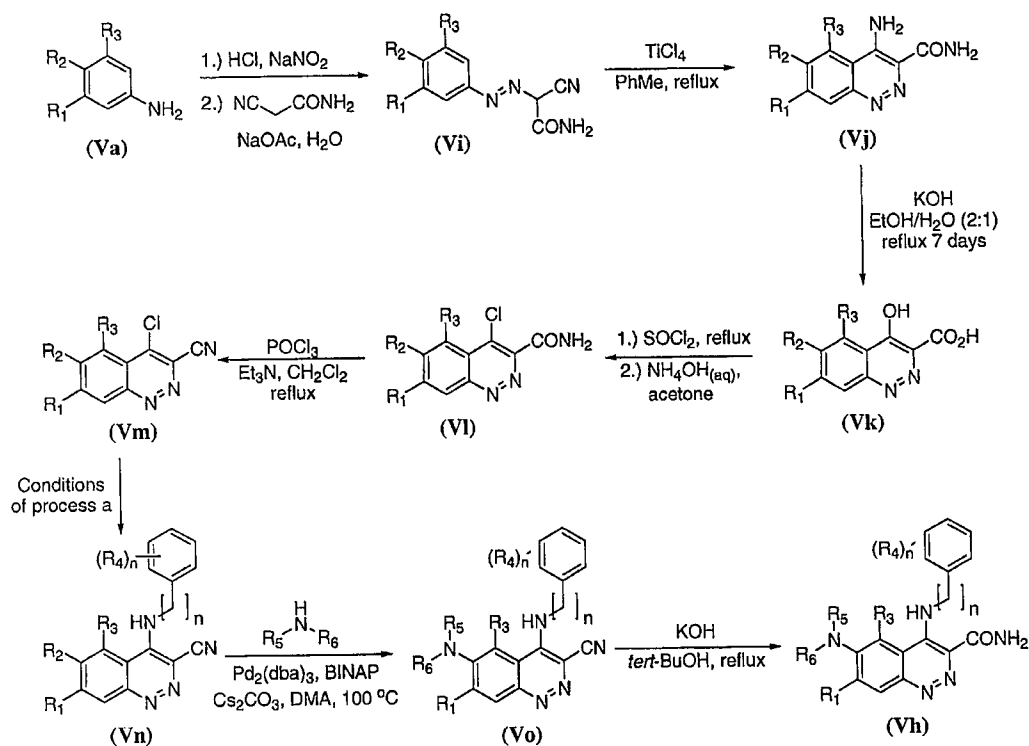
Process f) Compounds of formula (IXa) and (IXb) can be reacted with amines of formula
15 (Xa) and (Xb) using a palladium catalyst a ligand and a base. A suitable catalyst is $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, a suitable ligand is BINAP and a suitable base is caesium carbonate. The reaction is typically performed at a temperature of 100 °C, or under microwave conditions, in a suitable solvent system such as toluene or dimethylacetamide.

Compounds of formula (IXa) and (IXb) may be prepared by a modification of *Scheme*
20 *1* or *Scheme 2*.

Compounds of formula (Xa) and (Xb) are commercially available compounds or they are literature compounds or they are readily prepared by processes known to the person skilled in the art.

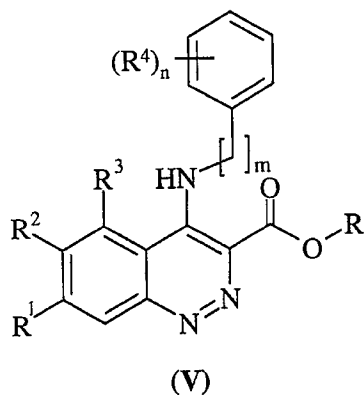
An alternative scheme for preparing certain compounds of formula (I) which can be
25 modified to prepare certain intermediates described herein above is shown in *Scheme 2*:

43



Scheme 2

In some embodiments, the invention relates to a process of producing a compound of formula (I) as disclosed herein comprising reacting a compound of formula (V):



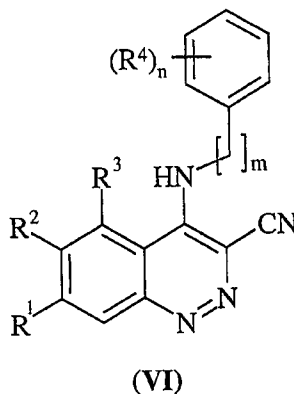
wherein R is C₁₋₆alkyl with formamide and a base, such that a compound of formula (I) is formed;

and optionally thereafter:

- 10 i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- ii) removing any protecting groups; or
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

In further embodiments, R is selected from methyl and ethyl.

In some embodiments, the invention relates to a process of producing a compound of formula (I) as disclosed herein comprising hydrolyzing a compound of formula (VI):



5

such that a compound of formula (I) is formed;
and optionally thereafter:

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- ii) removing any protecting groups; or
- 10 iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

In further embodiments, hydrolyzing is performed by mixing a compound of formula (VI) with a metal hydroxide and a branched alkyl alcohol.

In further embodiments, said metal hydroxide is potassium hydroxide.

In further embodiments, said branched alkyl alcohol is a tertiary alcohol such as tert-
15 butyl alcohol.

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
20 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
25 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.

5 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
10 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,
15 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
20 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
25 for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting
30 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.

yb

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
5 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
10 conventional techniques well known in the chemical art.

Certain intermediates described herein are novel and these are provided as a further feature of the invention.

As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possess anti-cancer activity which is believed to arise from the CSF-1R kinase inhibitory activity of
15 the compounds. These properties may be assessed, for example, using the procedure set out below.

In some embodiments, the invention relates to a method of treating cancer comprising providing a subject at risk for, diagnosed with, or exhibiting symptoms of cancer and administering a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as
20 disclosed herein to said subject.

In some embodiments, the invention relates to a method of inhibiting CSF-1R kinase comprising providing a CSF-1R kinase and a compound of formula (I) as disclosed herein, and mixing under conditions such that CSF-1R kinase is inhibited.

25 **Biological Activity**

Assay 1: CSF-1R *in vitro* AlphaScreen assay

Activity of purified CSF-1R was determined *in vitro* using an Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA)(Perkin Elmer), which measures phosphorylation of the CSF-1R substrate, biotinylated poly-glutamine-tyrosine peptide (pEY-HTRF CisBio
30 61GT0BLD), as described below. The His-tagged kinase domain of CSF-1R (i.e., amino acids 568-912, GeneBank ID NM_005211; (see page 25 lines 13-19 of WO 2006/067445 for the sequence listing)) was purified from baculovirus infected SF+Express insect cells (1.4 x 10⁶ cells/ml), French pressed and chromatographed through subsequent Qiagen Ni-NTA,

Superflow Mono Q HR 10/10, and Superdex 200 SEC columns. Typical yield was 245µg/l of cell pellet at >95% purity.

The phosphorylation of the CSF-1R substrate in the presence and absence of the compound of interest was determined. Briefly, 0.57 nM of purified CSF-1R, 5nM pEY substrate, and compound were preincubated in 1x buffer for 30 minutes at 25 °C. Reactions were initiated with addition of 90µM adenosine triphosphate (ATP) in 1x buffer and incubated at 25 °C for 60 minutes and reactions stopped by addition of 5µl of detection mix consisting of 136mM NaCl, 102mM ethylenediamine tetraacetic acid, 1.65mg/ml BSA, 40ug/ml Streptavidin donor beads (Perkin Elmer 6760002), 40ug/ml pTyr100 acceptor beads (Perkin Elmer 6760620). Plates were incubated at 25°C for 18 hours in the dark. Phosphorylated substrate was detected by an EnVision plate reader (Perkin Elmer) 680nm excitation, 520-620nm emission. Data was graphed and IC₅₀s calculated using Excel Fit (Microsoft).

Assay 2: CSF1R in-vitro AlphaScreen assay

Activity of purified CSF-1R was determined in-vitro using an Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) (Perkin Elmer, MA), which measures phosphorylation of CSF-1R substrate, biotinylated poly-glutamine-tyrosine peptide (pEY-HTRF CisBio 61GT0BLD), as described below. The His-tagged kinase domain of CSF-1R (i.e., amino acids 568-912, GeneBank ID NM_005211) was purified from baculovirus infected SF+Express insect cells (1.4 x 10⁶ cells/ml), French pressed and chromatographed through subsequent QIAgen Ni-NTA, Superflow Mono Q HR 10/10, and Superdex 200 SEC columns. Typical yield was 322ug/l of cell pellet at >95% purity.

The phosphorylation of the CSF-1R substrate in the presence and absence of the compound of interest was determined. Briefly, 5ul of Enzyme/Substrate/adenosine triphosphate (ATP) mix consisting of 0.46nM of purified CSF-1R, 12nM pEY substrate, and 12mM ATP in 1.2x buffer was preincubated with 2ul of compound for 20 minutes at 25 °C. Reactions were initiated with 5ul of Metal mix consisting of 24mM MgCl₂ in 1.2x buffer and incubated at 25 °C for 90 minutes and reactions were stopped by addition of 5ul of Detection mix consisting of 20mM HEPES, 102mM ethylenediamine tetraacetic acid, 1.65mg/ml BSA, 136mM NaCl, 40ug/ml Streptavidin donor beads (Perkin Elmer, MA, Catalog #6760002), and 40ug/ml phosphotyrosine-specific antibody coated acceptor beads (Perkin Elmer, MA, Catalog #6760620). Plates were incubated at 25°C for 18 hours in the dark. Phosphorylated substrate

was detected by an EnVision plate reader (Perkin Elmer) 680nm excitation, 520-620nm emission. Data was graphed and IC₅₀s calculated using Excel Fit (Microsoft).

When tested in one or other of the above *in vitro* assays, the compounds of the present invention generally exhibited activity less than 30 μ M. For example the following results

5 were obtained in an assay substantially similar to one or other of the assays described hereinabove:

Example No	Assay 1 IC ₅₀	Assay 2 IC ₅₀
1	< 3 nM	
2	8 nM	
3	< 3 nM	
4	5 nM	
5	< 3 nM	
6	< 3 nM	
7	< 4 nM	
8	3 nM	
9	< 15 nM	
10	< 3 nM	
11	8 nM	
12	5 nM	
13	< 3 nM	
14	< 3 nM	
15	< 4 nM	
16	9 nM	
17	< 3 nM	
18	< 3 nM	
19	< 3 nM	
20	< 3 nM	
21	< 3 nM	
22	< 3 nM	
23	< 5 nM	
24	< 3 nM	

Example No	Assay 1 IC ₅₀	Assay 2 IC ₅₀
25	< 3 nM	
26	51 nM	
27	< 3 nM	
28	< 3 nM	
29		7 nM
30		10 nM
31		13 nM
32		8 nM
33		12 nM
34		5 nM
35		< 9 nM
36		< 3 nM
37		71 nM
38		< 3 nM
39		< 3 nM
40		< 3 nM
41		< 3 nM
42		7 nM
43		3nM
44		16nM
45		6nM
46		
47		6 nM
48		< 3 nM

Example No		Assay 1 IC ₅₀	Assay 2 IC ₅₀
49			20 nM
50			33 nM
51			

Example No		Assay 1 IC ₅₀	Assay 2 IC ₅₀
52			
53			
54			

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 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 1-1000 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. Preferably a daily dose in the range of 10-100 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.

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

We have found that the compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are effective anti-cancer agents which property is believed to arise from their CSF-1R kinase inhibitory properties. 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 CSF-1R kinase, i.e. the compounds may be used to produce a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment.



Thus the compounds of the present invention provide a method for treating cancer characterised by inhibition of CSF-1R kinase, i.e. the compounds may be used to produce an anti-cancer effect mediated alone or in part by the inhibition of CSF-1R kinase.

Such a compound of the invention is expected to possess a wide range of anti-cancer properties as aberrant expression of CSF1R and/or CSF1 has been observed in multiple human cancers and derived cell lines, including but not limited to, breast, ovarian, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors as well as haematological malignancies including, but not limited to, myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. Activating mutations have also been reported in haematopoietic and lymphoid tissue and lung cancer. Further, tumor associated macrophages have been associated with poor prognosis in multiple tumor types including, but not limited to, breast, endometrial, kidney, lung, bladder and cervical cancers, glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma. It is expected that a compound of the invention will possess anticancer activity against these cancers through direct effect on the tumor and/or indirectly through effect on tumor associated macrophages.

In a further aspect of the invention, compounds of formula (I) may be also be of value in the treatment of certain additional indications. These indications include, but are not limited to tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease and Langerhans cell histiocytosis. A further aspect of the present invention therefore includes the treatment of one of more of these diseases, particularly arthritis including rheumatoid arthritis and osteoarthritis. These indications also include, but are not limited to chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis.

Thus according to this aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt 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 thereof, as defined hereinbefore in the

SA

manufacture of a medicament for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the
5 manufacture of a medicament for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of breast, ovarian, bladder,
10 cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

15 According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid
20 arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a
25 method for producing a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined above.

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

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a

52

method of treating breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined herein before.

In 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 thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

In 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 thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

In 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 thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's

lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma in a warm-blooded animal such as man.

In 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 thereof, as defined herein before in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier for use in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis in a warm-blooded animal such as man.

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 thereof, as defined hereinbefore in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

According to this aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

According to a further feature of the invention, there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein before in the treatment of tumor-associated osteolysis, osteoporosis including ovariectomy-induced bone loss, orthopedic implant failure, autoimmune disorders including systemic lupus erythematosus, arthritis including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal inflammation and glomerulonephritis; inflammatory bowel disease; transplant rejection including renal and bone

SH

marrow allografts and skin xenograft, atherosclerosis, obesity, Alzheimer's Disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes and chronic skin disorders including psoriasis and Langerhans cell histiocytosis.

The CSF-1R kinase inhibitory treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the compound of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents:

- (i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea; antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);
- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuporelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;
- (iii) Agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);
- (iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [HerceptinTM] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]), farnesyl transferase inhibitors, MEK inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-

bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

- 5 (v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin
- 10 $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin);
- (vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 and WO02/08213;
- (vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such
- 15 as ISIS 2503, an anti-ras antisense;
- (viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or
- 20 radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy;
- (ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as
- 25 cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies;
- (x) Cell cycle inhibitors including for example CDK inhibitors (eg flavopiridol) and other inhibitors of cell cycle checkpoints (eg checkpoint kinase); inhibitors of aurora kinase and other kinases involved in mitosis and cytokinesis regulation (eg mitotic kinesins); and histone
- 30 deacetylase inhibitors; and
- (xi) endothelin antagonists, including endothelin A antagonists, endothelin B antagonists and endothelin A and B antagonists; for example ZD4054 and ZD1611 (WO 96 40681), atrasentan and YM598.

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

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

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

Examples

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

- (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature unless otherwise stated, that is, at a temperature in the range of 18-25°C;
- (ii) organic solutions were dried over anhydrous sodium sulphate or magnesium sulphate;
- 20 evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30 mmHg) with a bath temperature of up to 60 °C;
- (iii) in general, the course of reactions was followed by TLC and reaction times are given for illustration only;
- (iv) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or
- 25 mass spectral data;
- (v) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;
- (vi) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard,
- 30 determined at 400 MHz using perdeuterio dimethyl sulphoxide (DMSO-d₆) as solvent unless otherwise indicated;
- (vii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;
- (viii) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and

(ix) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless

5 otherwise stated, the mass ion quoted is $(MH)^+$;

(x) where a synthesis is described as being analogous to that described in a previous example the amounts used are the millimolar ratio equivalents to those used in the previous example;

(xi) "H-Cube" refers to the H-Cube continuous hydrogenation equipment manufactured by Thales Nanotechnology

10 and

(xii) the following abbreviations have been used:

	DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
	DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide;
	EtOAc	ethyl acetate;
15	MeOH	methanol;
	THF	tetrahydrofuran;
	TFA	trifluoroacetic acid;
	DMSO	dimethylsulphoxide; and
	DCM	dichloromethane.

20

Example 1

4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxamide

To a 25 mL round bottom flask charged with a magnetic stir bar was added ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (0.195 g, 0.50 mmol) (Method 27), anhydrous DMF (3 mL), formamide (0.135 g, 3 mmol), and 3 mL of a 0.5 M solution of sodium methoxide in MeOH. The reaction was warmed to 100 °C for 2 h before being allowed to cool to rt. The reaction was poured over water (~ 50 mL) and the crude product precipitated from solution. The solid was collected via vacuum filtration using a Buchner funnel and was purified on 40 g silica using EtOAc/MeOH (4:1) as eluent providing 0.174 g (96 %) of the title compound as a white solid. ^1H NMR: 11.35 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H); m/z 361.

Examples 2-12

The following examples were prepared according to the procedure in Example 1 using the appropriate starting material, and were purified either by silica gel chromatography or semi-preparative reverse phase HPLC.

Ex.	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
2	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxamide	11.26 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.05 (d, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)	357	ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 29)
3	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxamide	11.35 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H)	378	ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 30)
4	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxamide	11.30 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H)	357	ethyl 4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 31)
5	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxamide	11.50 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H)	394	ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 32)

Ex.	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
6	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	8.78 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.31-7.15 (m, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 2.76 (s, 4 H), 2.33 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	440	ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate (Method 47)
7	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.90 (s, br, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.00 (s, br, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 3.13 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 3.80 (d, 3 H), 1.50 (t, 3 H)	443	ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate (Method 48)
8	4-[(2,3-Dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.48 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.28 (d, 2 H), 2.81 (s, 4 H), 2.33 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	476	ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate (Method 49)
9	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.36 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.32 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	460	ethyl 4-[(3-chloro-2-fluoro-phenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate (Method 50)

Ex.	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
10	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methyl-phenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.27 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.25 (d, 2 H), 2.74 (s, 4 H), 2.32 (s, 7 H), 2.17 (s, 3 H), 1.41 (t, 3 H)	439	ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methyl-phenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate (Method 51)
11	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-propan-2-ylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.25 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.38 - 7.50 (m, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 1 H), 7.02 - 7.17 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 2.78 (s, 4 H), 2.60-2.64 (m, 1 H), 2.47 (s, 4 H), 1.42 (t, 3 H), 0.96 (d, 6 H)	472	ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-propan-2-ylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate (Method 52)
12	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.20 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.30 (q, 2 H), 2.70 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 1.37 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H)	457	ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate (Method 53)

Examples 6-12 were in some cases also prepared from the appropriate intermediates according to procedures similar to those described for Example 13 and Methods 47, 27 and 24.

4-(2-Fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide

A 100 mL round bottom flask was charged with 4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile (Method 60) (360 mg, 0.89 mmol) and potassium hydroxide (4.9 g, 88.6 mmol). Anhydrous *tert*-butyl alcohol (30 ml) was added and the reaction was heated at vigorous reflux 1 h before being allowed to cool to rt. The reaction mixture was then poured into a separatory funnel containing water (~ 100 mL) and extracted with EtOAc (2 X 200 mL). The combined organic layer was washed with sat'd aqueous NaCl (~ 100 mL), dried with MgSO₄, filtered, and conc. *in vacuo* to give the crude product which was purified via silica gel chromatography (40 g) using EtOAc/MeOH (1:1) as eluent to give the title compound as a yellow solid. The solid was then recrystallized from 5 mL of MeOH which provided pure title compound (184 mg, 48.9 %) as a pale yellow solid. ¹H NMR: 11.60 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 2.46 (s, br, 4 H), 2.70-2.60 (m, 7 H), 2.35 (s, 3 H); *m/z* 425.

Examples 14-46

The following examples were prepared according to the procedure of Example 13 using the appropriate starting material and purified by silica gel chromatography or semi-preparative reverse phase HPLC. The resulting materials were subsequently recrystallized where necessary.

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	<i>m/z</i>	Starting Material
14	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.38 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.09 - 7.24 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.79 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	446	4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 54

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
15	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.29 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.17 (t, 2 H), 7.04 (d, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 2.42 (s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 0.94 (d, 6 H)	453	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 55
16	6-(4- <i>tert</i> -Butylpiperazin-1-yl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.31 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.50 (s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H)	467	6-(4- <i>tert</i> -butylpiperazin-1-yl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 56
17	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	10.65 (s, br, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 6.82 (s, br, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.05 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H)	473	4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 61

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
18	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	10.90 (s, br, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.75 (s, br, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.35 (m, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.01 (m, 2 H), 2.75 (m, 5 H), 2.35 (s, 3 H)	469	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 62
19	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.05 (s, br, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.25-7.10 (m, 3 H), 6.81 (s, br, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.31 (m, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.01 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H)	469	4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 63
20	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.30 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.82 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H)	429	4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 57

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
21	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.30 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.26 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.80 (m, 4 H), 2.29 (m, 4 H), 2.12 (s, 3 H)	490	4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 64
22	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.35 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.76 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)	425	4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 58
23	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.38 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.81 (s, 4 H), 2.70 (m, 1 H), 2.50 (s, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.02 (d, 6 H)	453	4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 59

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
24	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carboxamide	11.00 (s, br, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.60-3.40 (m, 8 H), 3.00 (m, 4 H), 1.21 (d, 6 H)	501	4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 65
25	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.02 (s, br, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.80 (s, br, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 2.92 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.25 (d, 6 H)	467	7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 66
26	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-pyridin-4-ylcinnoline-3-carboxamide	11.64 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.54 (d, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.29 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)	404	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-pyridin-4-ylcinnoline-3-carbonitrile Method 84

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
27	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	11.14 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.20 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H)	453	7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 67
28	6-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carboxamide	11.30 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.06 (d, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.79 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.85 (d, 6 H)	453	6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile Method 68

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
29	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	12.37 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 7.11 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.31 (m, 1 H), 1.28 (d, 6 H) isolated as HCl salt	450	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 86
30	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]cinnoline-3-carboxamide	11.29 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.41 (m, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.71 (m, 4 H), 2.39 (m, 6 H), 2.32 (s, 3 H)	469	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]cinnoline-3-carbonitrile Method 69
31	6-(5,6-Dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.34 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.06 (m, 5 H), 3.97 (s, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H)	449	6-(5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 70

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
32	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(3-hydroxy-2,5,6,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(3H)-yl)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.18 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H)	467	6-(5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 70
		Byproduct from synthesis of Ex 31		
33	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide		451	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 71
34	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[1-(2-hydroxyethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	MeOD 7.49 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.04 (m, 1 H), 3.95 (t, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 3.37 (m, 3 H), 2.75 (m, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H)	452	6-[1-(2-[[<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 87

69

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
35	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylcinnoline-3-carboxamide	11.33 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.60 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H)	412	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylcinnoline-3-carbonitrile Method 72
36	6-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.33 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.07 (br s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.00 (d, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.75 (m, 2 H), 0.85 (d, 6 H)	439	6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 73
37	6-[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.36 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.59 (m, 2 H), 3.04 (d, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 0.99 (d, 6 H)	440	6-[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 74

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
38	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.30 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.40 (t, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.42 (m, 6 H), 2.33 (s, 3 H)	455	6-[4-(2-[[<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)piperazin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 75
39	6-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.28 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.22 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 2.15 (s, 6 H), 2.10 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H)	453	6-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 76
40	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)cinnoline-3-carboxamide	MeOD 7.33 (s, 1 H), 6.94 (m, 3 H), 6.43 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.12 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.75 (m, 2 H)	439	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 77

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
41	6-[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.12 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H), 1.98 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H). Two protons masked by solvent	439	6-[(3S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 78
42	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]cinnoline-3-carboxamide	11.30 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.18 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.62 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H)	493	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]cinnoline-3-carbonitrile Method 79
43	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]cinnoline-3-carboxamide	CDCl ₃ 11.00 (s, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.75 (m, 1 H), 5.59 (br s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 2.88 (m, 4 H), 2.62 (m, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 1.53 (t, 3 H)	469	6-[4-(2-[[<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)piperazin-1-yl]-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile Method 80

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
44	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.38 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.06 (d, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 0.86 (d, 6 H)	443	4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 81
45	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	11.34 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.04 (d, 2 H), 2.77 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 0.88 (d, 6 H)	459	4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 82
46	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-piperazin-1-ylcinnoline-3-carboxamide		411	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-piperazin-1-ylcinnoline-3-carbonitrile Method 83

Example 47

4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide hydrochloride

- 5 A solution of 4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-6-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide (Example 29, 0.250 g, 0.56 mmol) in MeOH (20 ml) with a few drops of c.HCl, was run through an H-Cube apparatus at 1 mL/min using a 20 wt% Pd(OH)₂/Carbon cartridge at 10 bar. When the reduction was

23

judged complete by LCMS, the solution was concentrated under reduced pressure to give 0.234 g (86 %) product. ¹H NMR: 12.51 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.18 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.38 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.05 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.26 (d, 6 H); *m/z* 452.

5

Example 48

The following example was prepared according to the procedure of Example 47 using the appropriate starting material, with additional purification by reverse phase HPLC.

Example	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	<i>m/z</i>	Starting Material
48	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide	MeOD 7.48 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.67 (t, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.54 (t, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.17 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H)	454	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[1-(2-hydroxyethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide Example 34

10 **Example 49**

4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-{4-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]piperazin-1-yl}-7-methoxycinnoline-3-carboxamide

- To a solution of 4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxy-6-(piperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide (Example 46, 0.395 g, 0.96 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) and MeOH (5 mL) was added benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (0.551 g, 1.06 mmol), (R)-2-hydroxypropanoic acid (0.079 mL, 1.06 mmol), and *N*-ethyl-diisopropylamine (0.181 mL, 1.06 mmol). After 1 hour, an additional portion of benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (1.10 g, 2.12 mmol) was added. After 2 hours, water (100 mL) was added, and the mixture extracted with CH₂Cl₂.
- The organic extract was concentrated under reduced pressure, and the residue purified with silica chromatography (Hex/EtOAc, then with CH₂Cl₂/MeOH). The crude product was triturated with CH₃CN and filtered to give 173 mg (37 %) yellow solid. ¹H NMR: 11.33 (s, 1

H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.98 (d, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.54 (m, 4 H), 2.72 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.16 (d, 3 H); m/z 484.

5 Example 50

4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]cinnoline-3-carboxamide

To a solution of 4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxy-6-(piperidin-4-yl)cinnoline-3-carboxamide (Example 51, 0.1 g, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 ml) and DMF (2.5 ml) was added *N*-ethyldiisopropylamine (0.127 ml, 0.73 mmol) and methanesulphonyl chloride (0.021 ml, 0.27 mmol). The reaction mixture was stirred at for 1 hour, diluted with CH_2Cl_2 and washed with water. The organic layer was concentrated under reduced pressure and the residue purified by reverse phase chromatography using 0.1% formic acid in water and methanol (50-70%) to give 28 mg (24 %) off-white solid. ^1H NMR: 11.56 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 2.91 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H); m/z 488.

Example 51

20 4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-piperidin-4-ylcinnoline-3-carboxamide

A solution of 4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxy-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)cinnoline-3-carboxamide (Example 52, 0.9 g, 2.21 mmol) in MeOH (44.2 ml) with a few drops of conc. HCl was passed through an H Cube apparatus using a 20 wt% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ /Carbon cartridge, at 10 bar. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified with silica chromatography CH_2Cl_2 /10% MeOH(1% NH_4OH) to give 692 mg (77 %) of a light yellow solid. ^1H NMR: MeOD 7.61 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 3.22 (m, 1 H), 3.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H); m/z 410.

30 Example 52

4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)cinnoline-3-carboxamide

A solution of *tert*-butyl 4-(3-carbamoyl-4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxycinnolin-6-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Example 53, 1.5 g, 2.96 mmol) in CH₂Cl₂ (11.84 mL) and trifluoroacetic acid (11.84 mL, 153.68 mmol) was stirred for 16 hours, concentrated under reduced pressure, and the residue purified with silica chromatography CH₂Cl₂/5% MeOH(1% NH₄OH) to give 960 mg (80 %) product. *m/z* 408.

Example 53

tert-Butyl 4-{3-(aminocarbonyl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnolin-6-yl}-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

10 A mixture of 6-bromo-4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide hydrochloride (Example 54, 1.40 g, 3.169 mmol), *tert*-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (1.47 g, 4.75 mmol), tripotassium phosphate (2.018 g, 9.51 mmol), dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine (0.260 g, 0.63 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.29 g, 15 0.32 mmol) in *n*-butanol (4.53 ml) and water (1.81 ml) was stirred under N₂ (g) at 100 °C overnight. The reaction mixture was cooled, concentrated under reduced pressure and the residue purified with silica chromatography (CH₂Cl₂/MeOH) to give 1.54 g (96 %) of a light brown solid. ¹H NMR: 11.54 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.14 (m, 20 2 H), 1.41 (s, 6 H), 1.06 (s, 9 H); *m/z* 508.

Example 54

6-Bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide hydrochloride

25 To a suspension of 6-bromo-4-chloro-7-methoxycinnoline-3-carboxamide (Method 21, 8.89 g, 28.09 mmol) in ethanol (70 ml) was added 2-fluoro-4-methylaniline (3.49 ml, 30.89 mmol) and acetic acid (0.016 ml, 0.28 mmol). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 1 hour, cooled, and filtered. The solid material was washed with ethanol and dried to give 9.16 g (74 %) of a brown solid, assumed to be the HCl salt. ¹H NMR: 12.15 (s, 1 H), 30 8.79 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H); *m/z* 406.

Preparation of Starting Materials

Method 1**1-{4,5-Dimethoxy-2-[(*E*)-pyrrolidin-1-yl diazenyl]phenyl}ethanone**

To a 100 mL round bottom flask charged with a magnetic stir bar and 1-(2-amino-4,5-dimethoxyphenyl)ethanone (1.23 g, 6.29 mmol) was added water (4 mL). The mixture was cooled to 0° C with an ice bath and concentrated aqueous HCl (1.95 mL) was added to the reaction mixture. With efficient stirring, a solution of sodium nitrite (0.434 g, 6.9 mmol) in water (3 mL) was added to the reaction mixture via Pasteur pipette. The reaction was allowed to stir for 5 minutes at this temperature followed by the slow addition of a solution of pyrrolidine (0.447 g, 6.30 mmol) in 50 mL of 0.4 N aqueous potassium hydroxide. The reaction was allowed to stir at this temperature for 0.5 h before being poured into a separatory funnel and extracted with DCM (2 × 100 mL). The combined organic extract was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the crude product which was purified on 80 g of silica using hexanes/EtOAc (1:1) as eluent to give 1.49 g (85 %) of the title compound as a brown solid. ¹H NMR: 7.12 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.00 (M, 4 H); *m/z*: 278.

Method 2

The following intermediate was prepared according to the procedure in Method 1 using the appropriate starting material.

Method	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	<i>m/z</i>	Starting Material
2	1-{5-Bromo-4-ethoxy-2-[(<i>E</i>)-pyrrolidin-1-yl diazenyl]phenyl}ethanone	7.79 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.69 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.07 (m, 4 H), 1.45 (t, 3 H)	341	1-(2-amino-5-bromo-4-ethoxyphenyl)ethanone (Method 46)

Method 3**Ethyl 3-{4,5-dimethoxy-2-[(*E*)-pyrrolidin-1-yl diazenyl]phenyl}-3-oxopropanoate sodium salt**

To a 250 mL three-necked flask charged with a magnetic stir bar and anhydrous THF (55 mL) was added sodium hydride (1.73 g, 43.3 mmol) and freshly distilled diethyl carbonate (1.28 g, 10.83 mmol). The reaction mixture was brought to reflux and a solution of



1-{4,5-dimethoxy-2-[(*E*)-pyrrolidin-1-ylidiazanyl]phenyl}ethanone (3.0 g, 10.83 mmol) (Method 1) in anhydrous THF (25 mL) was added dropwise via an addition funnel. The mixture was refluxed for an additional 8 h before being allowed to cool to rt. The light yellow precipitate was isolated via vacuum filtration using a Buchner funnel, washed with diethyl ether (~ 2 × 100 mL), collected, and dried *in vacuo* to yield 4.03 g (99 %) of the title compound as its sodium salt which was used without further purification. ¹H NMR: 7.10 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.62 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 1.96 (M, 4 H), 1.05 (m, 3 H); *m/z*: 350.

10 Method 4

The following intermediate was prepared according to the procedure in Method 3 using the appropriate starting materials.

Method	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	<i>m/z</i>	Starting Material
4	Ethyl 3-{5-bromo-4-ethoxy-2-[(<i>E</i>)-pyrrolidin-1-ylidiazanyl]phenyl}-3-oxopropanoate	7.66 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.05-3.30 (m, 8 H), 1.32 (t, 2 H), 1.02 (m, 8 H)	413	1-{5-bromo-4-ethoxy-2-[(<i>E</i>)-pyrrolidin-1-ylidiazanyl]phenyl}ethanone (Method 2)

Method 5

15 Ethyl 6,7-dimethoxy-4-oxo-1,4-dihydrocinnoline-3-carboxylate

To a 100 mL round bottom flask charged with a magnetic stir bar was added TFA (30 mL). The flask was cooled to 0 °C in an ice bath and ethyl 3-{4,5-dimethoxy-2-[(*E*)-pyrrolidin-1-ylidiazanyl]phenyl}-3-oxopropanoate sodium salt (4.03 g, 10.83 mmol) (Method 3) was added to the reaction mixture in portions over 10 minutes. The mixture was stirred at this temperature for an additional 2 h before being poured over 0 °C ice-water (~ 300 mL). The desired product precipitated from the mixture and was collected via vacuum filtration using a Buchner funnel. The solid was rinsed with water (1 × 100 mL) and diethyl ether (1 × 100 mL) to yield 1.55 g (51 %) of the title compound as an off white solid that was used without further purification. ¹H NMR: 13.70 (s, NH, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H); *m/z* 279.

Method 6

The following intermediate was prepared according to the procedure in Method 5 using the appropriate starting material.

Method	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
6	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydrocinnoline-3-carboxylate	13.76 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.30 (m, 4 H), 1.48 (t, 3 H), 1.27 (t, 3 H)	342	ethyl 3-{5-bromo-4-ethoxy-2-[(E)-pyrrolidin-1-yl-diazenyl]phenyl}-3-oxopropanoate (Method 4)

5

Method 7

Ethyl 4-chloro-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate

To a 50 mL round bottom flask charged with a magnetic stir bar and ethyl 6,7-dimethoxy-4-oxo-1,4-dihydrocinnoline-3-carboxylate (1.00 g, 3.6 mmol) (Method 5) was added phosphorous oxychloride (15 mL). The reaction flask was fitted with a reflux condenser and heated to reflux for 2 h before being allowed to cool to rt. The crude reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was treated with aqueous NaHCO₃ (~ 25 mL). The crude product precipitated from solution and was collected via vacuum filtration using a Buchner funnel. The solid was washed water (1 × 100 mL) and diethyl ether (1 × 100 mL) to yield 0.941 g (88 %) of the title compound as a light brown solid that was used without further purification. ¹H NMR: 7.98 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 4.55 (q, 2 H), 4.13 (s, 6 H), 1.45 (t, 3 H); m/z 298.

15

Method 8

The following intermediate was prepared according to the procedure in Method 7 using the appropriate starting material.

Method	Compound	m/z	Starting Material
--------	----------	-----	-------------------

20

Method	Compound	m/z	Starting Material
8	Ethyl 6-bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate	361	ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-oxo-1,4-dihydrocinnoline-3-carboxylate (Method 6)

Method 9

2-Bromo-5-nitrophenol

To a 500 mL round bottom flask charged with 2-bromo-5-nitroanisole (11.0 g, 47 mmol) was added 100 mL of anhydrous DCM. Aluminum chloride (25 g, 150 mmol) was then added to the reaction mixture. The resulting suspension was heated overnight under nitrogen at 50 °C. The reaction was allowed to cool to rt, poured over ice, and acidified to pH 4 with the addition of aqueous 10 % HCl. The resulting mixture was filtered through a bed of Celite and the filtrate was transferred to a separatory funnel. The aqueous phase was extracted with methylene chloride (~ 2 x 200 mL). The combined organic phase was dried over Na₂SO₄ and conc *in vacuo* giving the crude title compound which was purified by silica gel chromatography (330 g) using EtOAc/hexanes (1:1) as eluent to afford the title compound (8.0 g, 78 %) m/z: 217.

Method 10

1-Bromo-2-(2-methoxyethoxy)-4-nitrobenzene

To a solution of 2-bromo-5-nitrophenol (7.24 g, 33.2 mmol) (Method 9) in anhydrous DMF was added 2-methoxy-1-bromoethane (6.92 g, 49.8 mmol) and a catalytic amount of potassium iodide (~ 100 mg). The reaction was heated at 70 °C for 4 h before being allowed to cool to rt. The reaction was then poured into a separatory funnel and partitioned between EtOAc (~ 250 mL) and water (~ 250 mL). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and conc *in vacuo* giving the crude title compound which was taken up in a minimum volume of warm EtOAc. The resulting solution was cooled in an ice bath and hexanes were slowly added to induce crystallization. The resulting precipitate was isolated via vacuum filtration through a fritted funnel and air dried to give pure title compound (8.3 g, 91%). ¹H NMR: (300 MHz) 7.87-7.92 (m, 2 H), 7.76 (dd, 1 H), 4.35 (t, 2 H), 3.73 (t, 2 H), 3.35 (s, 3 H).

Method 11

4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)aniline

An open 250 mL round bottom flask was charged with 1-bromo-2-(2-methoxyethoxy)-4-nitrobenzene (Method 10) (5 g, 18.11 mmol), 5 wt % FeCl₃ on SiO₂ (17.6 g, 5.43 mmol), activated carbon (10 g), and 100 mL MeOH. This resulting mixture was heated with stirring to 80 °C. Hydrazine monohydrate (10.6 mL, 217 mmol) was then carefully added to the reaction mixture. After complete addition of the hydrazine monohydrate, the reaction mixture was stirred at 80 °C for an additional 40 min. The reaction was then allowed to cool to rt and filtered through a bed of Celite. The filter cake was washed with MeOH (~ 150 mL) and EtOAc (~ 150 mL). The resulting filtrate was conc *in vacuo* to give the title compound which was used without further purification (3.16 g, 71 %) *m/z*: 247.

Method 12

2-[(4-Bromo-3-methoxyphenyl)diazenyl]-2-cyanoacetamide

Sodium nitrite (8.54 g, 123.7 mmol) dissolved in water (100 ml) was added to an ice-cold suspension of 4-bromo-3-methoxyaniline (25 g, 123.7 mmol) in concentrated HCl (46 ml, 1514 mmol) and water (100 ml). After stirring for 10 minutes, 2-cyanoacetamide (10.40 g, 123.7 mmol) and sodium acetate trihydrate (84 g, 617 mmol) in water (1.8 L) was added and the reaction was allowed to stir overnight. The resulting solid was collected by filtration, washed with water, dried, giving an orange solid which was refluxed in 1.4 L of ethanol for 30 min. The mixture was cooled to room temperature, the solid was collected by filtration, washed with ethanol (100 ml x 3), and dried to yield the title compound as a yellow solid (34.4 g, 94 %). ¹H NMR: 11.70 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 3.90 (s, 3 H); *m/z*: 296.

Methods 13-14

The following intermediates were prepared according to the procedure in Method 12 using the appropriate starting material.

Method	Compound	<i>m/z</i>	Starting Material
13	2-[(E)-(4-Bromo-3-ethoxyphenyl)diazenyl]-2-cyanoacetamide	312	4-bromo-3-ethoxyaniline

Method	Compound	m/z	Starting Material
14	2-[(E)-[4-Bromo-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]diazenyl]-2-cyanoacetamide	342	4-bromo-3-(2-methoxyethoxy)aniline Method 11

Method 15

4-Amino-6-bromo-7-methoxycinnoline-3-carboxamide:

To a mixture of 2-[(4-bromo-3-methoxyphenyl)diazenyl]-2-cyanoacetamide (Method 12) (34.4 g, 115.8 mmol) in toluene (250 ml) under N₂ was added TiCl₄ (51.1 ml, 463 mmol). The reaction mixture was stirred at reflux for 4 hours before being allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was carefully poured over an ice cold solution of 3N HCl (~ 600 ml), the mixture was then allowed to warm to rt, and was then stirred at 90 °C for 10 minutes. A precipitate formed which was collected via vacuum filtration, washed with water (~ 200 mL), ethanol (~ 200 mL), ether (~ 200 mL), and dried *in vacuo* to yield the title compound as a brown solid which was used without further purification (30.0 g, 87 %). ¹H NMR: 10.30 (s, br, 1 H), 9.95 (s, br, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 4.15 (s, 3 H); m/z 298.

15 **Methods 16-17**

The following intermediates were prepared according to the procedure in Method 15 using the appropriate starting material.

Method	Compound	m/z	Starting Material
16	4-Amino-6-bromo-7-ethoxycinnoline-3-carboxamide	312	2-[(E)-(4-bromo-3-ethoxyphenyl)diazenyl]-2-cyanoacetamide Method 13
17	4-Amino-6-bromo-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carboxamide	342	2-[(E)-[4-bromo-3-(2-methoxyethoxy)phenyl]diazenyl]-2-cyanoacetamide Method 14

Method 18**6-Bromo-4-hydroxy-7-methoxycinnoline-3-carboxylic acid**

A 1 L flask was charged with 4-amino-6-bromo-7-methoxycinnoline-3-carboxamide (Method 15) (30 g, 101 mmol) and ethanol (650 ml). A suspension of potassium hydroxide (100 g, 1782 mmol) in water (350 ml) was added to the reaction and the mixture was stirred at reflux for 9 days. The reaction was then cooled and filtered through a pad of Celite which was washed with water (~ 250 mL). The resulting filtrate was conc. *in vacuo* to remove the ethanol and the resulting aqueous solution was acidified with conc. HCl to pH ~3. A precipitate formed which was collected by vacuum filtration. The resulting solid was suspended in 1.4 L of ethanol, heated to 75 °C for 15 minutes, and cooled to room temperature which provided the crude precipitate which was collected by vacuum filtration. The filter cake was washed with ethanol (~ 200 mL) and diethyl ether (~ 200 mL) to yield the title compound as a brown solid which was used without further purification (26.0 g, 86 %). ¹H NMR: 14.60 (m, br, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H); *m/z*: 310.

Methods 19-20

The following intermediates were prepared according to the procedure in Method 18 using the appropriate starting material.

Method	Compound	<i>m/z</i>	Starting Material
19	6-Bromo-7-ethoxy-4-hydroxycinnoline-3-carboxylic acid	314	4-amino-6-bromo-7-ethoxycinnoline-3-carboxamide Method 16
20	6-Bromo-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carboxylic acid	342 (M-H) ⁻	4-amino-6-bromo-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carboxamide Method 17

Method 21**6-Bromo-4-chloro-7-methoxycinnoline-3-carboxamide**



To a 1 L round bottom flask charged with 6-bromo-4-hydroxy-7-methoxycinnoline-3-carboxylic acid (Method 18) (14 g, 46.8 mmol) was added SOCl_2 (342 ml) and DMF (1 ml). The resulting mixture was heated to reflux for 4 hours before being cooled to rt. The reaction mixture was conc. *in vacuo* to yield a residue which was suspended in acetone (~ 400ml). The suspension was cooled to 0 °C in an ice bath and conc. aqueous ammonia (50 ml, 1284 mmol) was added drop wise via an addition funnel and the resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for an additional 15 minutes. A precipitate formed which was collected via vacuum filtration. The filter cake was washed with water (3 x 100 mL), acetone (3 x 50 mL), collected, and dried *in vacuo* to yield the title compound as an off white solid (14.00 g, 94 %) which was used without further purification. ^1H NMR: 8.55 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 4.10 (s, 3 H); m/z : 317.

Methods 22-23

The following intermediates were prepared according to the procedure in Method 21 using the appropriate starting material.

Method	Compound	m/z	Starting Material
22	6-Bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carboxamide	331	6-bromo-7-ethoxy-4-hydroxycinnoline-3-carboxylic acid Method 19
23	6-Bromo-4-chloro-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carboxamide	361	6-bromo-4-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carboxylic acid Method 20

Method 24

6-Bromo-4-chloro-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile

To a suspension of 6-bromo-4-chloro-7-methoxycinnoline-3-carboxamide (Method 21) (12 g, 37.9 mmol) in DCM (400 ml) was added POCl_3 (200 ml). Triethylamine (15 ml) was then added carefully to the mixture which was stirred at reflux for 7 h. The reaction was then allowed to cool to rt and conc. *in vacuo*. The crude residue was then carefully treated with sat'd aqueous NaHCO_3 at 0 °C. A precipitate formed which was collected via vacuum

filtration. The filter cake washed with water (~ 100 mL), collected, and dried *in vacuo* to provide the title compound as a grey solid (9.80 g, 87 %) which was used without further purification. ¹H NMR: 8.71 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 4.30 (s, 3 H); *m/z*: 299.

5 Methods 25-26

The following intermediates were prepared according to the procedure in Method 24 using the appropriate starting material.

Method	Compound	<i>m/z</i>	Starting Material
25	6-Bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carbonitrile	313	6-bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carboxamide Method 22
26	6-Bromo-4-chloro-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile	343	6-bromo-4-chloro-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carboxamide Method 23

Method 27

10 Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate

To a 50 mL round bottom flask charged with a magnetic stir bar and ethyl 4-chloro-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (0.200 g, 0.675 mmol) (Method 7) was added anhydrous ethanol (10 mL), 2,4-difluoroaniline (0.087 g, 0.675 mmol), and glacial acetic acid (~ 100 µL). The reaction mixture was then heated to 75 °C for 1 h, cooled to rt, and diluted with concentrated aqueous ammonia (~ 5 mL). The crude product precipitated from this reaction mixture and was collected via vacuum filtration using a Buchner funnel. The solid was washed water (1 × 100 mL) and diethyl ether (1 × 100 mL) to yield the crude product which was purified on 40 g silica using EtOAc as eluent providing 0.231 g (88 %) of the title compound as a yellow solid. ¹H NMR: 9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H); *m/z*: 390.

Methods 28-45

The following intermediates were prepared according to the procedure in Method 27 using the appropriate starting materials.

Method	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
28	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carboxylate	10.47 (s, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.06 (d, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 4.57 (q, 2 H), 4.30 (q, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.53 (m, 6 H)	449	ethyl 6-bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 8) and 2-fluoro-5-methylaniline
29	Ethyl 4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate	9.29 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.18-7.09 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	386	ethyl 4-chloro-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 7) and 2-fluoro-4-methylaniline
30	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate	9.30 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.90-3.87 (m, 5 H), 1.15 (t, 3 H)	407	ethyl 4-chloro-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 7) and 2-fluoro-3-chloroaniline
31	Ethyl 4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate	9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.90 (q, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.19 (t, 3 H)	386	ethyl 4-chloro-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 7) and 2-fluoro-5-methylaniline

Method	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
32	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate	9.40 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 4.05 (m, 5 H), 3.79 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	423	ethyl 4-chloro-6,7-dimethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 7) and 2,3-dichloroaniline
33	Ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate	9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	453	ethyl 6-bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 8) and 2,4-difluoroaniline
34	Ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate		486	ethyl 6-bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 8) and 2,3-dichloroaniline
35	Ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate		470	ethyl 6-bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 8) and 2-fluoro-3-chloroaniline

Method	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
36	Ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carboxylate	9.58 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 4.36 (q, 2 H), 3.88 (q, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.16 (t, 3 H)	449	ethyl 6-bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 8) and 2-fluoro-4-methylaniline
37	6-Bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile		408	6-bromo-4-chloro-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 24 and 3-chloro-2-fluoroaniline
38	6-Bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile		388	6-bromo-4-chloro-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 24 and 2-fluoro-4-methylaniline
39	6-Bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile		392	6-bromo-4-chloro-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 24 and 2,4-difluoroaniline

Method	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
40	6-Bromo-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile		388	6-bromo-4-chloro-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 24 and 2-fluoro-5-methylaniline
41	6-Bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile		436	6-bromo-4-chloro-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 26 and 2,4-difluoroaniline
42	6-Bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile		432	6-bromo-4-chloro-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 26 and 2-fluoro-4-methylaniline
43	6-Bromo-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile		432	6-bromo-4-chloro-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 26 and 2-fluoro-5-methylaniline

Method	Compound	¹ H NMR (300 MHz)	m/z	Starting Material
44	6-Bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile		453	6-bromo-4-chloro-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 26 and 3-chloro-2-fluoroaniline
45	6-Bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile		402	6-bromo-4-chloro-7-ethoxycinnoline-3-carbonitrile Method 25 and 2-fluoro-4-methylaniline

The intermediates described in Methods 37-45 can also be prepared in two steps from the intermediates of Methods 21-23, using the aniline addition procedure described for Example 54, followed by the conversion of the amide to the nitrile described in Method 24.

5

Method 46

1-(2-Amino-5-bromo-4-ethoxyphenyl)ethanone

A 1 L three-necked flask fitted with a reflux condenser and an addition funnel was charged with a magnetic stir bar, 4-bromo-3-ethoxyaniline hydrochloride (25 g, 100 mmol), and anhydrous toluene (300 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and 100 mL a 1 M solution of boron trichloride in DCM was added to the reaction dropwise via addition funnel. After the addition of the boron trichloride was complete, acetonitrile (6.56 mL, 125 mmol) was added followed by dropwise addition of 110 mL of a 1M solution of TiCl₄ in DCM. The resulting heterogenous reaction mixture was heated to reflux for 16 h before being allowed to cool to rt. The crude reaction mixture was carefully poured over 2 M HCl_(aq) (~ 250 mL) and the reaction mixture was warmed to 80 °C for 1 h. After cooling to rt the pH of the reaction mixture was adjusted to 6 by the careful addition of 2 N NaOH_(aq). The solids were filtered

and filtrate was extracted with EtOAc (2×1000 mL). The combined organic extract was dried with MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo* to yield the crude product as a dark oil. MeOH (~ 100 mL) was added to the crude oil and the desired product precipitated and was collected via vacuum filtration using a Buchner funnel to yield 10.9 g (42 %) of the title compound as a brown solid. m/z 259.

Method 47

Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate

To a 50 mL round bottom flask charged with a magnetic stir bar and ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carboxylate (0.100 g, 0.223 mmol) (Method 28) was added 2.5 mL of anhydrous dimethylacetamide. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 0.55 mmol), racemic BINAP (70 mg, 0.11 mmol), cesium carbonate (150 mg, 0.45 mmol), and 1-methylpiperazine (0.334 mmol) were added to the reaction. The mixture was heated to 90°C for 4 h before being cooled to rt and filtered through a pad of diatomaceous earth. The filtrate was concentrated *in vacuo* giving the crude product which was purified on 12 g silica using EtOAc/MeOH (4:1) as eluent yielding 0.033 g (32 %) of the title compound as a yellow solid. m/z 468.

Methods 48-83

The following intermediates were prepared according to the procedure in Method 47 using the appropriate starting materials. Some intermediates were prepared using sodium *tert*-butoxide in place of cesium carbonate, or 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-tri-*iso*-propyl-1,1'-biphenyl (XPHOS) in place of BINAP.

Method	Compound	m/z	Starting Material
48	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate	472	ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 33)

Method	Compound	m/z	Starting Material
49	Ethyl 4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate	505	ethyl 6-bromo-4-[(2,3-dichlorophenyl)amino]-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 34)
50	Ethyl 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate	489	ethyl 6-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 35)
51	Ethyl 7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate	469	ethyl 6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carboxylate (Method 36)
52	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-propan-2-ylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate	501	ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 33)
53	Ethyl 4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxy-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxylate	486	ethyl 6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-ethoxycinnoline-3-carboxylate (Method 33)
54	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	428	6-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 37



Method	Compound	m/z	Starting Material
55	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	435	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
56	6-(4- <i>tert</i> -Butylpiperazin-1-yl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	449	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
57	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	411	6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 39
58	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	407	6-bromo-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 40
59	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	435	6-bromo-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 40
60	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	407	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38

93

Method	Compound	m/z	Starting Material
61	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	456	6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 41
62	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	451	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 42
63	4-[(2-Fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	451	6-bromo-4-[(2-fluoro-5-methylphenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 43
64	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	472	6-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 44
65	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile	483	6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-(2-methoxyethoxy)cinnoline-3-carbonitrile Method 41

44

Method	Compound	m/z	Starting Material
66	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	449	6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile Method 45
67	7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	435	6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile Method 45
68	6-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile	435	6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile Method 45
69	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-[4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl]cinnoline-3-carbonitrile	451	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
70	6-(5,6-Dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	431	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
71	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	433	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38

Method	Compound	m/z	Starting Material
72	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-morpholin-4-ylcinnoline-3-carbonitrile	394	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
73	6-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	421	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
74	6-[(2R,6S)-2,6-Dimethylmorpholin-4-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	422	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
75	6-[4-(2-{[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)piperazin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	551	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38 and 1-(2-{[<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl]oxy}ethyl)piperazine Method 89
76	6-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	435	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38

Method	Compound	m/z	Starting Material
77	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)cinnoline-3-carbonitrile	421	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
78	6-[(3S)-3-(Dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	421	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
79	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]cinnoline-3-carbonitrile	475	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38
80	6-[4-(2-[[<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)piperazin-1-yl]-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile	565	6-bromo-7-ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]cinnoline-3-carbonitrile Method 45 and 1-(2-[[<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl]oxy]ethyl)piperazine Method 89
81	4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	425	6-bromo-4-[(2,4-difluorophenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 39

Method	Compound	m/z	Starting Material
82	4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	441	6-bromo-4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 37
83	4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-piperazin-1-ylcinnoline-3-carbonitrile	393	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38

Method 84

4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-pyridin-4-ylcinnoline-3-carbonitrile

To a mixture of 6-bromo-4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile (Method 38, 0.25 g, 0.65 mmol), pyridin-4-ylboronic acid (0.159 g, 1.29 mmol) and K₂CO₃ (0.357 g, 2.58 mmol) in DMA (3.0 ml) and water (0.30 ml), was added Pd(Ph₃P)₄ (0.224 g, 0.19 mmol). The reaction was stirred under argon at 90 °C for 12 hours, cooled, diluted with water (50 mL) and extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic extract was dried (MgSO₄), filtered, and the residue purified with silica chromatography (EtOAc) to give 0.175 g (64 %) product. *m/z* 386.

Method 85

The following intermediate was prepared according to the procedure of Method 84 using the appropriate starting materials.

Method	Compound	m/z	Starting Materials
--------	----------	-----	--------------------

Method	Compound	m/z	Starting Materials
85	<i>tert</i> -Butyl 4-{3-cyano-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnolin-6-yl}-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate	490	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile Method 38 and <i>tert</i> -butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate

Method 86

4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile

- 5 To a solution of 4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxy-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)cinnoline-3-carbonitrile (Method 88, 200 mg, 0.51 mmol) in dichloroethane (5 mL), acetone (0.566 mL, 7.70 mmol), and acetic acid (0.147 mL, 2.57 mmol) was added sodium triacetoxyborohydride (544 mg, 2.57 mmol) and the reaction stirred at 55 °C for 6 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the
- 10 residue purified with silica chromatography (MeOH/EtOAc (1:1)) to give 120 mg (50 %) product. *m/z* 432.

Method 87

- The following intermediate was prepared according to the procedure of Method 86
- 15 using the appropriate starting materials.

Method	Compound	m/z	Starting Material
--------	----------	-----	-------------------

gg

Method	Compound	m/z	Starting Material
87	6-[1-(2-([<i>tert</i> -Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carbonitrile	549	4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)cinnoline-3-carbonitrile Method 88 and (<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde

Method 88

4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxy-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)cinnoline-3-carbonitrile

- 5 A solution of *tert*-butyl 4-(3-cyano-4-(2-fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxycinnolin-6-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (Method 85, 600 mg, 1.23 mmol) in CH₂Cl₂ (4.9 mL) and trifluoroacetic acid (4.9 mL, 63.6 mmol) was stirred for 2 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, azeotroped with chloroform to remove trifluoroacetic acid, and the residue purified with reverse phase HPLC
- 10 (MeCN/water) to give 302 mg (63 %) product. *m/z* 390.

Method 89

1-(2-([*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)piperazine

- 15 A mixture of benzyl 4-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)piperazine-1-carboxylate (Method 90, 2.1 g, 5.55 mmol) and Pd/C (0.059 g, 0.55 mmol) in methanol (30 mL) was stirred under H₂ (g) for 24 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure to give 1.20 g, (88 %) of a yellow oil. ¹H NMR: CD₃Cl 3.74 (t, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.51 (m, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H).

Method 90

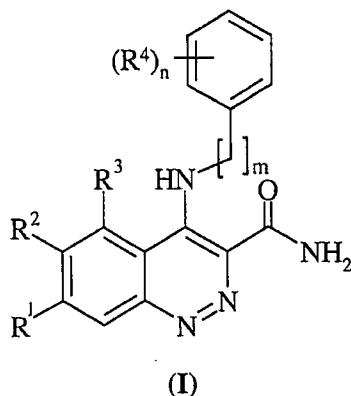
20 Benzyl 4-(2-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)ethyl)piperazine-1-carboxylate

200

A mixture of benzyl 1-piperazinecarboxylate (1.751 mL, 9.08 mmol) and 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde (1.209 mL, 9.99 mmol), in MeOH (5 mL) and dichloroethane (5 mL) was stirred for 20 minutes with 4 Å molecular sieves. The mixture was added to a solution of sodium triacetoxyborohydride (4.81 g, 22.70 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and stirred overnight. The reaction mixture was added to sodium bicarbonate (100 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic extracts were concentrated under reduced pressure, and the residue purified with silica chromatography (EtOAc/MeOH) to give 2.10 g, (61 %) of a clear oil. ¹H NMR: 7.34 (m, 5 H), 5.05 (s, 2 H), 3.67 (t, 2 H), 3.36 (m, 4 H), 2.40 (m, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H).

Claim

1. A compound of formula (I):



wherein:

- R^1 and R^2 are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R^1 and R^2 independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^5 ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^6 ;

R^3 is hydrogen or halo;

m is 0 or 1;

- R^4 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, N -methyl- N -ethylamino, acetylamino, N -methylcarbamoyl, N -ethylcarbamoyl, N,N -dimethylcarbamoyl, N,N -diethylcarbamoyl, N -methyl- N -ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N -methylsulphamoyl, N -ethylsulphamoyl, N,N -dimethylsulphamoyl, N,N -diethylsulphamoyl or N -methyl- N -ethylsulphamoyl;

or wherein if two R^4 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring; wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may

102

be optionally substituted on carbon by one or more R^7 ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^8 ;

n is 0-5; wherein the values of R^4 are the same or different;

- 5 R^5 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl,
10 C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl, C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^9 - or heterocyclyl- R^{10} -; wherein R^5 may be optionally substituted on carbon by one or more R^{11} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{12} ;

- R^6 and R^{12} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl,
15 C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R^6 and R^{12} independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R^{13} ;

- R^{13} is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy,
20 carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, N -(C_{1-6} alkyl)- N -(C_{1-6} alkoxy)amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl,
25 C_{1-6} alkylsulphonylamino, carbocyclyl- R^{14} - or heterocyclyl- R^{15} -; wherein R^{13} may be optionally substituted on carbon by one or more R^{16} ; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{17} ;

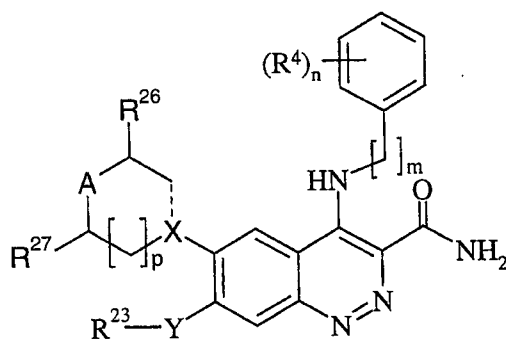
- R^9 , R^{10} , R^{14} and R^{15} are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)_s-, -SO₂N(R^{21})- or -N(R^{22})SO₂-; wherein R^{18} , R^{19} ,
30 R^{20} , R^{21} and R^{22} are independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl and s is 0-2;

R^8 and R^{17} are independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

403

- R^7 , R^{11} and R^{16} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of formula (IA):



formula (IA)

- or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

--- is selected from a single and double bond;

if --- is a single bond, then X is selected from CR^{24} and N;

if --- is a double bond, then X is C;

Y is selected from O and S;

- A is selected from O, S, NR^{25} , and $CR^{28}R^{29}$;

p is 0-2;

m is 0 or 1;

R^4 is independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl,

methythio, ethythio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

or wherein if two R^4 groups are on adjacent carbons, they may optionally form a carbocyclic ring or a heterocyclic ring; wherein said carbocyclic ring or heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R^7 ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^8 ;

n is 0-5; wherein the values of R^4 are the same or different;

R^7 may be independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethythio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

R^8 may be selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

R^{23} is selected from H, and C_{1-6} alkyl wherein C_{1-6} alkyl is optionally substituted with C_{1-6} alkoxy;

R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{28} are each independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl;

R^{25} may be selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkanoyl, wherein C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkanoyl may be optionally substituted on carbon by one or more R^{30} ;

or R^{25} and R^{27} together with the atom they are attached may optionally form a heterocyclic ring; wherein said heterocyclic ring may be optionally substituted on carbon by one or more R^{35} ; and wherein if said heterocyclic ring contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R^{36} ;

R^{29} may be selected from hydrogen and amino, wherein amino may be optionally substituted with one or more C_{1-6} alkyl;

R^{30} may be selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl,

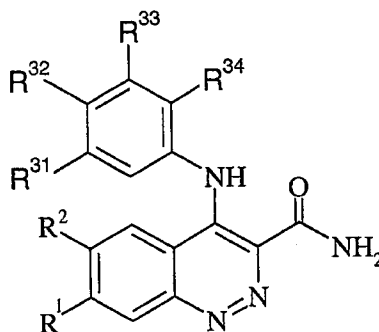
109

C₂₋₆alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl and *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

R³⁵ may be independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxymethyl, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; and

R³⁶ may be selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl.

3. A compound of formula (IB):



formula (IB)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹ and **R²** are independently selected from hydrogen, halo, nitro, cyano, hydroxy, 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*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl,

108

N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl or heterocyclyl; wherein R¹ and R² independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R⁵; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R⁶;

- 5 R⁵ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, 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*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)amino, 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, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl-R⁹- or heterocyclyl-R¹⁰-; wherein R⁵ may be optionally substituted on carbon by one or more R¹¹; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹²;

- 10 R⁶ and R¹² are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl; wherein R⁶ and R¹² independently of each other may be optionally substituted on carbon by one or more R¹³;

- 15 R¹³ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, 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*-(C₁₋₆alkyl)-*N*-(C₁₋₆alkoxy)amino, 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, C₁₋₆alkylsulphonylamino, carbocyclyl-R¹⁴- or heterocyclyl-R¹⁵-; wherein R¹³ may be optionally substituted on carbon by one or more R¹⁶; and wherein if said heterocyclyl contains an -NH- moiety that nitrogen may be optionally substituted by a group selected from R¹⁷;

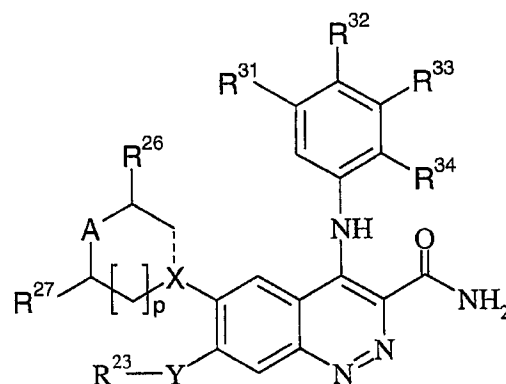
- 20 R⁹, R¹⁰, R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from a direct bond, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²¹)- or -N(R²²)SO₂-; wherein R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹ and R²² are independently selected from hydrogen or C₁₋₆alkyl and s is 0-2;

25 R¹⁷ are independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, carbamoyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, benzyl, benzyloxycarbonyl, benzoyl and phenylsulphonyl;

R^{11} and R^{16} are independently selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl or *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl; and

R^{31} , R^{32} , R^{33} , and R^{34} are each independently selected from hydrogen, halo, and C_{1-4} alkyl.

4. A compound of formula (IC):



formula (IC)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

--- is selected from a single and double bond;

if --- is a single bond, then X is selected from CR^{24} and N;

if --- is a double bond, then X is C;

Y is selected from O and S;

A is selected from O, S, NR^{25} , and $CR^{28}R^{29}$;

p is 0-2;

R^{23} is C_{1-6} alkyl;

R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{28} are each independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl;

R^{25} may be selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkanoyl wherein C_{1-6} alkyl and C_{1-6} alkanoyl may be optionally substituted on carbon by one or more R^{30} ;

108

R^{29} may be selected from hydrogen and amino optionally substituted with one or more C_{1-6} alkyl;

R^{30} may be selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, amino, carboxy, carbamoyl, mercapto, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, methoxy, ethoxy, acetyl, acetoxyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, *N*-methyl-*N*-ethylamino, acetylamino, *N*-methylcarbamoyl, *N*-ethylcarbamoyl, *N,N*-dimethylcarbamoyl, *N,N*-diethylcarbamoyl, *N*-methyl-*N*-ethylcarbamoyl, phenyl, methylthio, ethylthio, methylsulphanyl, ethylsulphanyl, mesyl, ethylsulphonyl, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *N*-methylsulphamoyl, *N*-ethylsulphamoyl, *N,N*-dimethylsulphamoyl, *N,N*-diethylsulphamoyl, and *N*-methyl-*N*-ethylsulphamoyl;

R^{31} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

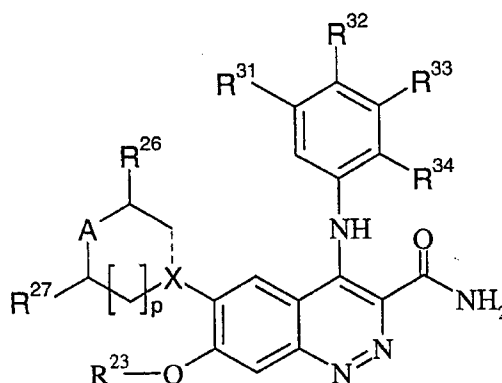
R^{32} is selected from hydrogen, halo, and C_{1-4} alkyl;

R^{33} is selected from hydrogen and halo; and

R^{34} is selected from halo.

15

5. A compound of formula (ID):



formula (ID)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- 20 --- is selected from a single and double bond;
 if --- is a single bond, then X is selected from CH and N;
 if --- is a double bond, then X is C;
 A is selected from O, NR^{25} , and CHR^{29} ;
 p is 0-2;
 25 R^{23} is selected from methyl and ethyl;

R^{25} is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, tert-butyl, 1-methoxy-2-ethyl, 1-hydroxy-2-ethyl, 1,1,1-trifluoro-2-ethyl, 2-hydroxy-1-propionyl, and mesyl;

R^{26} and R^{27} are each independently selected from hydrogen and methyl;

R^{29} may be dimethylamino;

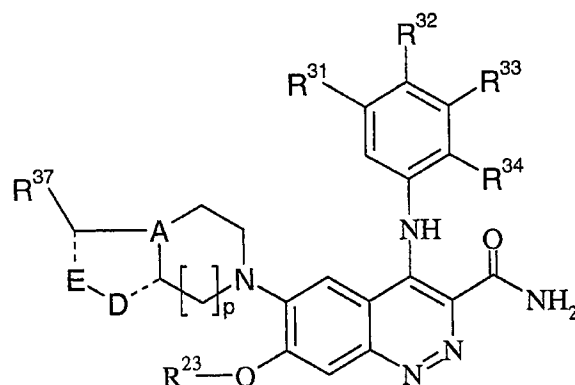
5 R^{31} is selected from hydrogen and methyl;

R^{32} is selected from hydrogen, fluoro, and methyl;

R^{33} is selected from hydrogen and chloro; and

R^{34} is selected from fluoro and chloro.

10 6. A compound of formula (IE):



formula (IE)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

--- is selected from a single and double bond;

15 A is selected from N, and CH;

D is selected from N, NH, CH, and CH₂;

E is selected from N, NH, CH, and CH₂;

p is 0-1;

R^{23} is selected from C₁₋₆alkyl;

20 R^{31} is selected from hydrogen and C₁₋₄alkyl;

R^{32} is selected from hydrogen, halo, and C₁₋₄alkyl;

R^{33} is selected from hydrogen and halo; and

R^{34} is halo; and

R^{37} is selected from H and OH.

25

7. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof selected from:

110

7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide;

4-(2-Fluoro-4-methylphenylamino)-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide;

5 4-[(2,4-Difluorophenyl)amino]-7-methoxy-6-(4-methylpiperazin-1-yl)cinnoline-3-carboxamide;

6-[(3R,5S)-3,5-Dimethylpiperazin-1-yl]-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide;

10 4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide;

7-Ethoxy-4-[(2-fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]cinnoline-3-carboxamide;

4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide;

15 4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-(1-isopropylpiperidin-4-yl)-7-methoxycinnoline-3-carboxamide hydrochloride;

4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-[1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-yl]-7-methoxycinnoline-3-carboxamide; and

20 4-[(2-Fluoro-4-methylphenyl)amino]-6-{4-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]piperazin-1-yl}-7-methoxycinnoline-3-carboxamide.

8. A compound of the formula (I) as in Claims 1-7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

25 9. A compound of the formula (I) as in Claims 1-7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of a CSF-1R kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as man.

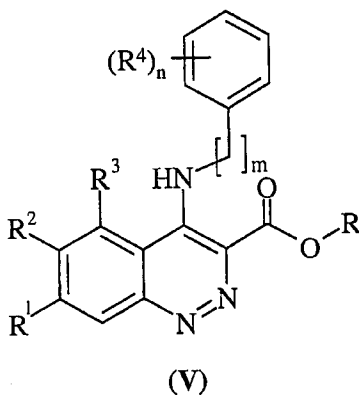
30 10. A compound of the formula (I) as in Claims 1-7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-cancer effect in a warm-blooded animal such as man.

11. A compound of formula (I) as in Claims 1-7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the manufacture of a medicament for the treatment of breast, ovarian, bladder, cervical, endometrial, prostate, lung, kidney and pancreatic tumors; haematological malignancies including myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia; and glioma, squamous cell carcinoma of the esophagus, malignant uveal melanoma and follicular lymphoma.

12. A method of treating cancer comprising providing a subject at risk for, diagnosed with, or exhibiting symptoms of cancer and administering a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as in Claims 1-7 to said subject.

13. A method of inhibiting CSF-1R kinase comprising providing a CSF-1R kinase and a compound of formula (I) as in Claims 1-7, and mixing under conditions such that CSF-1R kinase is inhibited.

14. A process of producing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as in Claims 1-7 comprising reacting a compound of formula (V):



wherein R is C₁₋₆alkyl with formamide and a base, such that a compound of formula (I) is formed;

and optionally thereafter:

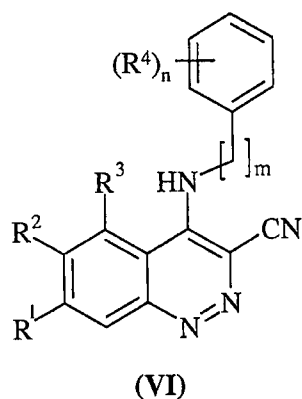
- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- ii) removing any protecting groups; or
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

112

15. The process of Claim 14, wherein R is selected from methyl and ethyl.

16. A process of producing a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as in Claims 1-7 comprising

5 hydrolysis of a compound of formula (VI):



such that a compound of formula (I) is formed;

and optionally thereafter:

- 10 i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
ii) removing any protecting groups; or
iii) forming a pharmaceutically acceptable salt.

17. The process of Claim 16, wherein said hydrolysis is performed by reacting a compound of
15 formula (VI) with a metal hydroxide and a tertiary alcohol.

18. The process of Claim 17, wherein said metal hydroxide is potassium hydroxide.

19. The process of Claim 17, wherein said tertiary alcohol is tert-butyl alcohol.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Bureau International



(10) Número de Publicación
Internacional

WO 2008/090353 A1

(43) Fecha de publicación internacional
31 de Julio de 2008 (31.07.2008)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Paten:
C07D 237/28 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2008/000256

(22) Fecha de presentación internacional:
24 de Enero de 2008 (24.01.2008)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:
60/886,585 25 de Enero de 2007 (25.01.2007) US
60/951,576 24 de Julio de 2007 (24.07.2007) US

(71) Solicitante (solo para AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GT, GW, HN, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MT, MW, MX, MY, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-SE 151 85 Södertälje (SE).

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (sólo US): DAKIN, Leslie

[US/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US). OGOE, Claude, Afona [GH/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US). SCOTT, David [GB/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US). ZHENG, XiaoLan [CN/US]; AstraZeneca R & D Boston, 35 Gatehouse Drive, Waltham, MA 02451 (US).

(74) Mandatario: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-SE-151 85 Södertälje (SE).

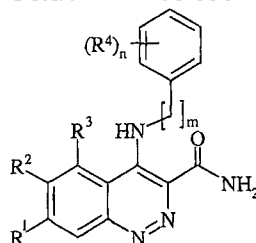
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
- con informe de búsqueda internacional

(54) Title: 3 - CINNOLINECARBOXAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE FOR TREATING CANCER

(54) Título: DERIVADOS DE 3-CINOLINCARBOXAMIDA Y SU USO PARA TRATAR EL CÁNCER



(I)

(57) Abstract: The invention relates to chemical compounds of formula (I): Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof which possess CSF 1R kinase inhibitory activity and are accordingly useful for their anti cancer activity and thus in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said chemical compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti cancer effect in a warm blooded animal such as man.

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos químicos de fórmula (I) o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables que poseen actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R y que en consecuencia son útiles por su actividad anticancerígena y por lo tanto en métodos de tratamiento del organismo humano o animal. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos compuestos químicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para utilizar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

WO 2008/090353 A1

- 1 -

COMPUESTOS QUÍMICOS

La invención se refiere a compuestos químicos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad inhibitoria de la quinasa receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF-1R) y que son en consecuencia útiles por su actividad anticancerígena y por lo tanto en métodos de tratamiento del organismo humano o animal. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos compuestos químicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para utilizar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

Los receptores tirosina quinasa (RTK) son una subfamilia de proteínas quinasa que tienen un papel fundamental en la señalización celular y que participan en una serie de procesos relacionados con el cáncer que incluyen proliferación celular, supervivencia, angiogénesis, invasión y metástasis. Se cree que existen al menos 96 RTK diferentes incluido CSF-1R.

CSF-1R o c-fms fue identificado originalmente como el oncogen v-fms del virus del sarcoma felino. CSF-1R integra la clase III de RTK junto con c-Kit, la tirosina quinasa 3 similar a fms (Flt3) y los receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas α y β (PDGFR α y PDGFR β). Todas esas quinasas han sido implicadas en el proceso de carcinogénesis. CSF-1R se expresa normalmente como una proteína transmembranaria inmadura de 130 kDa y en última instancia resulta en una proteína glucosilada madura unida a la superficie celular a través de N, de 145-160 kDa. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF o CSF-1), el ligando de CSF-1R, se une al receptor produciendo dimerización, autofosforilación del receptor y la consiguiente activación de las cascadas de transducción de la señal corriente abajo (C.J. Sherr, Biochim Biophys Acta, 1988, 948: 225-243).

CSF-1R se expresa normalmente en células mieloides del linaje fagocítico mononuclear y sus progenitores de la médula ósea así como en las células epiteliales de los ductos y alvéolos del tejido de la mama lactante, pero no en el de la mama en reposo normal. La activación de CSF-1R estimula la proliferación, supervivencia, motilidad y diferenciación de células del linaje de monocitos/macrófagos. El macrófago maduro desempeña un papel fundamental en el desarrollo normal del tejido y la defensa inmunitaria (F.L. Pixley y E.R. Stanley, Trends in Cell Biology, 2004, 14(11): 628-638). Por ejemplo, los osteoblastos

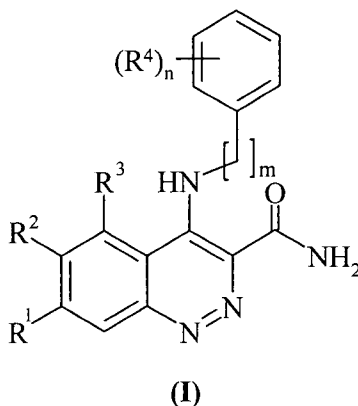
115

segregan CSF-1 y activan al receptor en los progenitores osteoclásticos produciendo la diferenciación en los osteoclastos maduros (S.L. Teitelbaum, Science, 2000, 289: 1504-1508). El eje CSF-1R tiene un importante papel en el desarrollo de la placenta, la implantación embrionaria, el desarrollo ductal y lóbuloalveolar de la glándula mamaria y la lactación (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

La transfección de CSF-1R con o sin CSF-1 induce la transformación y la carcinogénesis *in vivo* de NIH3T3 (Rat2 y células granulosa ováricas. Los mecanismos de señalización autócrinos y parácrinos han sido implicados en la activación de CSF-1R en el epitelio tumoral y los macrófagos asociados a tumores. Se encontraron expresión y activación aberrantes de CSF-1R y/o su ligando en leucemia mieloide, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio y varios otros tipos de cáncer humano. Una serie de estudios demostró que la sobreexpresión de CSF-1R se asocia con una mala prognosis en varios de estos tipos de cáncer. Además, el eje CSF-1/CSF-1R desempeña un papel fundamental en la regulación de los macrófagos asociados a tumores, que se postuló que tienen una función importante en la angiogénesis, invasión y progresión tumorales (E. Sapi, Exp Biol Med, 2004, 229:1-11).

En WO 2006/124996 Supergen Inc divulga ciertos inhibidores de la Polo quinasa 1; en WO/2007045861 Aston et al., y Glaxo Group Limited divulgan cierto inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV y en WO2006/067445 AstraZeneca divulga ciertos inhibidores de CSF-1R. Los inventores de la presente encontraron que una nueva clase de cinolinas inhibe a CSF-1R y esto constituye la base de la presente invención.

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



donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo,

- 3 -

C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alcanoiloxi, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxicarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo,

- 5 C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo; donde R¹ y R², independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁶;

R³ es hidrógeno o halo;

- 10 m es 0 ó 1;

R⁴ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo,

- 15 *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

o donde si dos grupos R⁴ están en carbonos adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico; donde dicho anillo carbocíclico o

- 20 heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R⁷; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁸;

n es 0-5; donde los valores de R⁴ son iguales o diferentes;

- 25 R⁵ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, 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, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxicarbonilo, C₁₋₆alcoxicarbonilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo,

- 30 C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil-R⁹- o heterociclil-R¹⁰-; donde R⁵ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R¹¹; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹²;

R^6 y R^{12} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^6 y R^{12} , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{13} ;

R^{13} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbocicilil- R^{14} - o heterocicilil- R^{15} -; donde R^{13} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterocicilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{17} ;

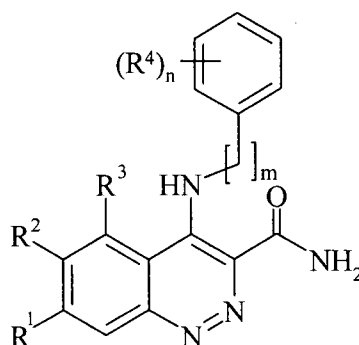
R^9 , R^{10} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O) $_s$ -, -SO $_2$ N(R^{21})- o -N(R^{22})SO $_2$ -; donde R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;

R^8 y R^{17} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R^7 , R^{11} y R^{16} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo o N -metil- N -etilsulfamoilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):

- 5 -



(I)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, 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, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo, donde R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ;

R^3 es hidrógeno o halo;

m es 0 ó 1;

R^4 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo o N -metil- N -etilsulfamoilo;

o donde si dos grupos R^4 están en carbonos adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico; donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^7 ; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^8 ;

19

- 6 -

n es 0-5; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

R^5 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbocicilil- R^9 - o heterocicilil- R^{10} -; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{11} ; y donde si dicho heterocicililo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{12} ;

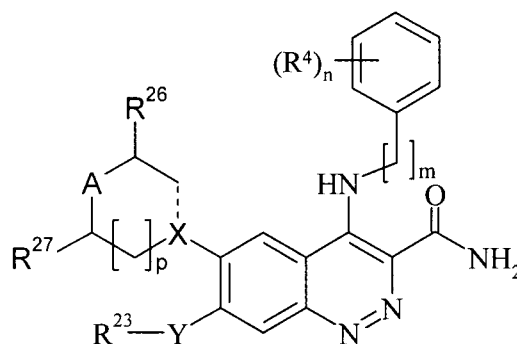
R^6 y R^{12} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^6 y R^{12} , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{13} ;

R^{13} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbocicilil- R^{14} - o heterocicilil- R^{15} -; donde R^{13} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterocicililo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{17} ;

R^9 , R^{10} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O) $_s$ -, -SO $_2$ N(R^{21})- o -N(R^{22})SO $_2$ -; donde R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;

R^8 y R^{17} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

- R^7 , R^{11} y R^{16} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IA):



fórmula (IA)

- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:
- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;
- si --- es un enlace simple, entonces X se selecciona de CR^{24} y N;
- si --- es un enlace doble, entonces X es C;
- Y se selecciona de O y S;
- A se selecciona de O, S, NR^{25} y $CR^{28}R^{29}$;
- p es 0-2;
- m es 0 ó 1;
- R^4 se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo,

N-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

o donde si dos grupos R^4 están en carbonos adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico; donde dicho anillo carbocíclico o

- 5 heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^7 ; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^8 ;

n es 0-5; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

- R^7 puede seleccionarse independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, 10 C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, 15 etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

R^8 puede seleccionarse independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

- 20 R^{23} se selecciona de H y C_{1-6} alquilo donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-6} alcoxi;

R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{28} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y C_{1-6} alquilo;

- R^{25} puede seleccionarse de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcanoilo, donde C_{1-6} alquilo y 25 C_{1-6} alcanoilo pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{30} ;

o R^{25} y R^{27} junto con el átomo al cual están unidos pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico; donde dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{35} ; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{36} ;

- 30 R^{29} puede seleccionarse de hidrógeno y amino, donde amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6} alquilo;

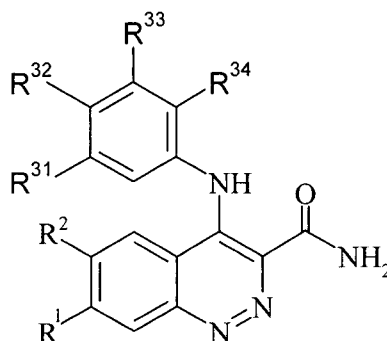
R^{30} puede seleccionarse de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo,

metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,
 5 *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo y *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; y

R^{35} puede seleccionarse independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino,
 10 dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

15 R^{36} puede seleccionarse de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carbamoilo, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IB):



fórmula (IB)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo,
 25 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, *N*-(C_{1-6} alquil)-*N*-(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, *N*-(C_{1-6} alquil)

6alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo, donde R¹ y R², independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁶;

R⁵ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, 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, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil-R⁹- o heterociclil-R¹⁰-; donde R⁵ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R¹¹; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹²;

R⁶ y R¹² se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, carbamoilo, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R⁶ y R¹², independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R¹³;

R¹³ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, 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, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclil-R¹⁴- o heterociclil-R¹⁵-; donde R¹³ puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R¹⁶; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R¹⁷;

R⁹, R¹⁰, R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R¹⁸)-, -C(O)-, -N(R¹⁹)C(O)-, -C(O)N(R²⁰)-, -S(O)_s-, -SO₂N(R²¹)- o -N(R²²)SO₂-; donde

R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;

R^{17} se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo,

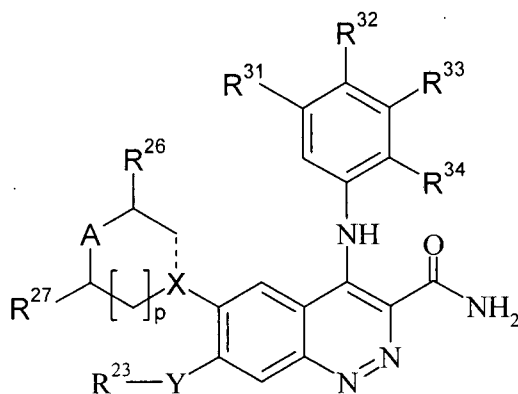
5 N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R^{11} y R^{16} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo,

10 N -etilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo o N -metil- N -etilsulfamoilo; y

R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo y 15 C_{1-4} alquilo.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IC):



fórmula (IC)

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

--- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

si --- es un enlace simple, entonces X se selecciona de CR^{24} y N;

si --- es un enlace doble, entonces X es C;

Y se selecciona de O y S;

25 A se selecciona de O, S, NR^{25} y $CR^{28}R^{29}$;

p es 0-2;

125

R^{23} es C_{1-6} alquilo;

R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{28} se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y C_{1-6} alquilo;

R^{25} puede seleccionarse de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcanoilo donde C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcanoilo pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{30} ;

R^{29} puede seleccionarse de hidrógeno y amino opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6} alquilo;

R^{30} puede seleccionarse de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo y *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; y

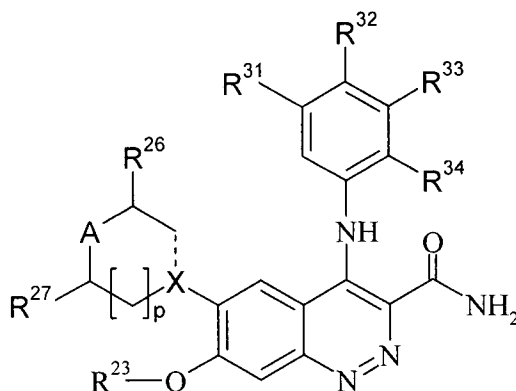
R^{31} se selecciona de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^{32} se selecciona de hidrógeno, halo y C_{1-4} alquilo;

R^{33} se selecciona de hidrógeno y halo; y

R^{34} se selecciona de halo.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (ID):



fórmula (ID)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

--- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

si --- es un enlace simple, entonces X se selecciona de CH y N;

- 13 -

si --- es un enlace doble, entonces X es C;

A se selecciona de O, NR²⁵ y CHR²⁹;

p es 0-2;

R²³ se selecciona de metilo y etilo;

5 R²⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 1-metoxi-2-etilo, 1-hidroxi-2-etilo, 1,1,1-trifluoro-2-etilo, 2-hidroxi-1-propionilo y mesilo;

R²⁶ y R²⁷, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y metilo;

R²⁹ puede ser dimetilamino;

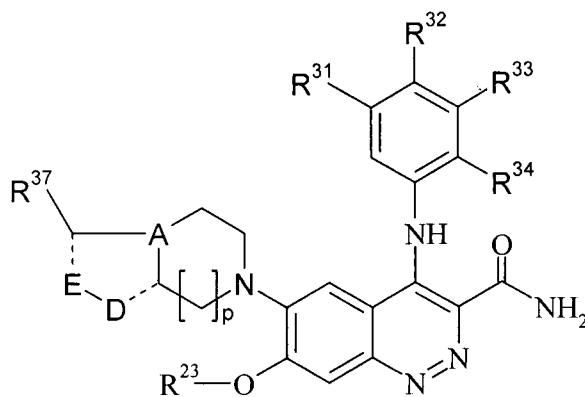
R³¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

10 R³² se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo;

R³³ se selecciona de hidrógeno y cloro; y

R³⁴ se selecciona de fluoro y cloro.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) que tiene la fórmula (IE):



fórmula (IE)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

--- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

A se selecciona de N y CH;

20 D se selecciona de N, NH, CH y CH₂;

E se selecciona de N, NH, CH y CH₂;

p es 0-1;

R²³ se selecciona de C₁₋₆alquilo;

R³¹ se selecciona de hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

25 R³² se selecciona de hidrógeno, halo y C₁₋₄alquilo;

R³³ se selecciona de hidrógeno y halo; y

R^{34} es halo; y

R^{37} se selecciona de H y OH.

En esta especificación el término “alquilo” incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales como “propilo” son específicas únicamente para la versión de cadena lineal y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada como “isopropilo” son específicas únicamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, “ C_{1-6} alquilo” incluye C_{1-4} alquilo, C_{1-3} alquilo, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención similar se aplica a los otros radicales, por ejemplo “fenil C_{1-6} alquilo” incluye fenil C_{1-4} alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término “halo” es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales de “uno o más” grupos se debe comprender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se elijan de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se elijan de dos o más de los grupos especificados.

Un “heterociclilo” es un anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 4-12 átomos de los cuales al menos uno se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se especifique algo diferente, estar unido a carbono o nitrógeno, donde un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado opcionalmente por un $-C(O)-$ y un átomo de azufre del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Son ejemplos y valores adecuados del término “heterociclilo”: morfolino, piperidilo, piridilo, piranilo, pirrolilo, pirazolilo, isotiazolilo, indolilo, quinolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, tiadiazolilo, piperazinilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolino, pirrolinilo, homopiperazinilo, 3,5-dioxapiperidinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, *N*-metilpirrolilo, 4-piridona, 1-isoquinolona, 2-pirrolidona, 4-tiazolidona, piridina-*N*-óxido y quinolina-*N*-óxido. Un ejemplo particular del término “heterociclilo” es pirazolilo. En un aspecto de la invención un “heterociclilo” es un anillo monocíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 átomos de los cuales al menos uno se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno, que puede, a menos que se especifique algo diferente, estar unido por carbono o nitrógeno, un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado opcionalmente por un $-C(O)-$ y un átomo de azufre del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos.

Un “carbociclilo” es un anillo de carbonos, mono o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3-12 átomos; donde un grupo $-CH_2-$ puede ser opcionalmente reemplazado por un $-C(O)-$. Particularmente “carbociclilo” es un anillo

monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos o un anillo bicíclico que contiene 9 ó 10 átomos. Los valores adecuados para “carbociclilo” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, 1-oxociclopentilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, tetralinilo, indanilo o 1-oxoindanilo. Un ejemplo particular de “carbociclilo” es fenilo.

- 5 “Si dos grupos R^4 están en carbonos adyacentes, pueden opcionalmente formar un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico”. Dicho “anillo carbocíclico” o “anillo heterocíclico” está por consiguiente fusionado al anillo fenilo de fórmula (I).

Un “anillo carbocíclico” es un anillo monocíclico parcialmente saturado o totalmente insaturado que contiene 3-8 átomos de carbono de los cuales dos son compartidos con el anillo fenilo de fórmula (I); donde un grupo $-CH_2-$ puede ser opcionalmente reemplazado por un $-C(O)-$. Los ejemplos adecuados de un “anillo carbocíclico” fusionado al anillo fenilo de fórmula (I) incluyen indanilo (el anillo carbocíclico es un anillo de 5 miembros parcialmente saturado) y naftilo (el anillo carbocíclico es un anillo de 6 miembros totalmente insaturado).

Un “anillo heterocíclico” es un anillo monocíclico, parcialmente saturado o totalmente insaturado que contiene 4-8 átomos de los cuales al menos un átomo se elige de nitrógeno, azufre u oxígeno y dos átomos son átomos de carbono compartidos con el anillo fenilo de fórmula (I); donde un grupo $-CH_2-$ puede ser reemplazado opcionalmente por un $-C(O)-$ y un átomo de azufre del anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar los S-óxidos. Los ejemplos adecuados de un “anillo heterocíclico” fusionado al anillo fenilo de fórmula (I) incluyen indolinilo (el anillo heterocíclico es un anillo de 5 miembros parcialmente saturado que contiene un átomo de nitrógeno) y quinoxalinilo (el anillo heterocíclico es un anillo de 6 miembros totalmente insaturado que contiene dos átomos de nitrógeno).

Un ejemplo de “ C_{1-6} alcanoiloxi” es acetoxi. Los ejemplos de “ C_{1-6} alcoxicarbonilo” incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*- y *t*-butoxicarbonilo. Los ejemplos de “ C_{1-6} alcoxi” incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Los ejemplos de “ C_{1-6} alcanoilamino” incluyen formamido, acetamido y propionilamino. Los ejemplos de “ C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2” incluyen metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo y etilsulfonilo. Los ejemplos de “ C_{1-6} alcanoilo” incluyen propionilo y acetilo. Los ejemplos de “*N*-(C_{1-6} alquil)amino” incluyen metilamino y etilamino. Los ejemplos de “*N,N*-(C_{1-6} alquil)₂amino” incluyen di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino. Los ejemplos de “ C_{2-6} alquenilo” son vinilo, alilo y 1-propenilo. Los ejemplos de “ C_{2-6} alquinilo” son etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo. Los ejemplos de “*N*-(C_{1-6} alquil)sulfamoilo” son *N*-(metil)sulfamoilo y *N*-(etil)sulfamoilo. Los ejemplos de “*N*-(C_{1-6} alquil)₂sulfamoilo” son *N,N*-(dimetil)sulfamoilo y

N-(metil)*N*-(etil)sulfamoilo. Los ejemplos de "*N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo" son *N*-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, metilaminocarbonilo y etilaminocarbonilo. Los ejemplos de "*N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo" son *N,N*-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, dimetilaminocarbonilo y metiletilaminocarbonilo. Los ejemplos de "C₁₋₆alquilsulfonilo" son mesilo, etilsulfonilo e isopropilsulfonilo. Los ejemplos de "C₁₋₆alquilsulfonilamino" son mesilamino, etilsulfonilamino e isopropilsulfonilamino. Los ejemplos de "C₁₋₆alcoxycarbonilamino" son metoxycarbonilamino y *t*-butoxycarbonilamino. Los ejemplos de "C₁₋₆alcoxycarbonilamino" incluyen metoxycarbonilamino y *t*-butoxycarbonilamino.

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

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros de isomería geométrica (isómeros E y Z), y se debe comprender que la invención abarca todos esos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R. La invención se refiere además a cualquiera y a todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) que poseen actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R.

También se debe comprender que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas al igual que no solvatadas, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe comprender que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R.

Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Dichos valores se pueden usar, cuando corresponda, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas precedentemente o de aquí en adelante.

R¹ y R² se seleccionan independientemente de C₁₋₆alcoxi o heterociclilo; donde R¹ y R², independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono

130

con uno o más R⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁶; donde

R⁵ es C₁₋₆alcoxi; y

R⁶ es C₁₋₆alquilo;

- 5 R¹ y R² se seleccionan independientemente de C₁₋₆alcoxi o heterociclilo; donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁶; donde R⁶ se selecciona de C₁₋₆alquilo.

- R¹ y R² se seleccionan independientemente de C₁₋₆alcoxi o piperazinilo; donde R¹ y R², independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁶; donde

R⁵ es C₁₋₆alcoxi; y

R⁶ es C₁₋₆alquilo;

- 15 R¹ y R² se seleccionan independientemente de C₁₋₆alcoxi o piperazinilo; donde dicho piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo seleccionado de R⁶; donde R⁶ se selecciona de C₁₋₆alquilo.

- R¹ y R² se seleccionan independientemente de metoxi, etoxi o piperazin-1-ilo; donde R¹ y R², independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R⁵; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R⁶; donde

R⁵ es metoxi; y

R⁶ es metilo, etilo, isopropilo o *t*-butilo.

- 25 R¹ y R² se seleccionan independientemente de metoxi, etoxi o piperazinilo; donde dicho piperazinilo puede estar opcionalmente sustituido en el nitrógeno con un grupo seleccionado de R⁶; donde R⁶ se selecciona de metilo, etilo o isopropilo.

R¹ y R² se seleccionan independientemente de 2-metoxietoxi, etoxi, metoxi, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-*tert*-butilpiperazin-1-ilo.

- 30 R¹ y R² se seleccionan independientemente de metoxi, etoxi, 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-etilpiperazin-4-ilo o 1-isopropilpiperazin-4-ilo.

R¹ y R² son ambos metoxi, o R¹ es etoxi y R² se selecciona de 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-etilpiperazin-4-ilo o 1-isopropilpiperazin-4-ilo.

R¹ y R² son ambos metoxi.

- 18 -

R^1 es etoxi y R^2 se selecciona de 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-etilpiperazin-4-ilo o 1-isopropilpiperazin-4-ilo.

R^1 es 2-metoxietoxi, etoxi o metoxi.

R^2 es 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo,
5 4-*tert*-butilpiperazin-1-ilo o metoxi.

R^1 es 2-metoxietoxi, etoxi o metoxi y R^2 es 4-etilpiperazin-1-ilo,
4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-*tert*-butilpiperazin-1-ilo o metoxi.

R^3 es hidrógeno.

m es 0.

10 m es 1.

R^4 se selecciona de halo o metilo.

R^4 se selecciona de fluoro, cloro o metilo.

n es 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes.

R^4 , n y el fenilo al cual están unidos forman 2,3-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo,
15 2-fluoro-4-metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo o 3-cloro-2-fluorofenilo.

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula
(I) (como el ilustrado antes) donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de C_{1-6} alcoxi o heterociclilo; donde R^1 y
20 R^2 , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono
con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno
puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ;

R^3 es hidrógeno;

m es 0;

R^4 se selecciona de halo o metilo;

25 n es 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

R^5 es C_{1-6} alcoxi; y

R^6 es C_{1-6} alquilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula
30 (I) (como el ilustrado antes) donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de C_{1-6} alcoxi o heterociclilo; donde si
dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente
sustituido con un grupo seleccionado de R^6 ; donde R^6 se selecciona de C_{1-6} alquilo;

132

R^3 es hidrógeno;

m es 0;

R^4 se selecciona de halo o metilo; y

n es 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I) (como el ilustrado antes) donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de 2-metoxietoxi, etoxi, metoxi, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-isopropilpiperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o

10 4-*tert*-butilpiperazin-1-ilo;

R^3 es hidrógeno;

m es 0;

R^4 se selecciona de fluoro, cloro o metilo; y

n es 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por consiguiente en otro aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I) (como el ilustrado antes) donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de metoxi, etoxi, 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-etilpiperazin-4-ilo o 1-isopropilpiperazin-4-ilo;

20 R^3 es hidrógeno;

m es 0;

R^4 se selecciona de fluoro, cloro o metilo; y

n es 2; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

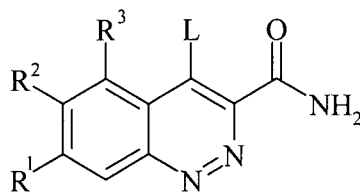
25 En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la invención son cualquiera de los de los ejemplos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención estipula un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho proceso (donde los grupos variables son, a menos que se especifique algo diferente, los definidos en la

30 fórmula (I)) está compuesto de:

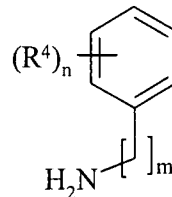
Proceso a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

- 20 -



(II)

donde L es un átomo o grupo que se puede desplazar; con un compuesto de fórmula (III):

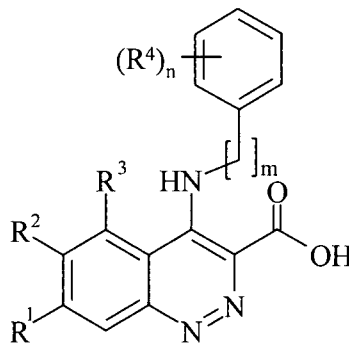


(III)

5

o

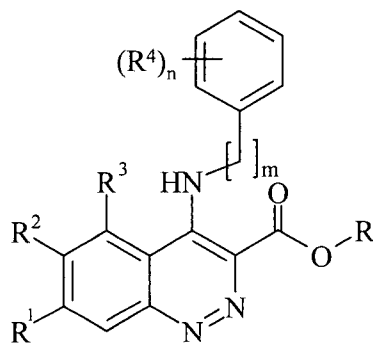
Proceso b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

10 o uno de sus derivados activados; con amoníaco;

Proceso c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

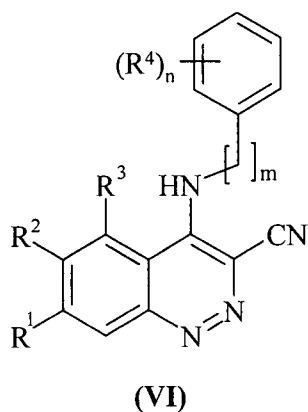


(V)

donde R es C₁₋₆alquilo, en particular metilo y etilo; con formamida y una base;

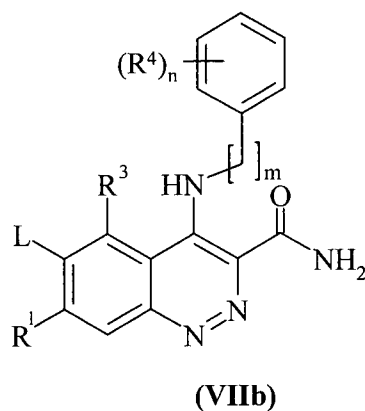
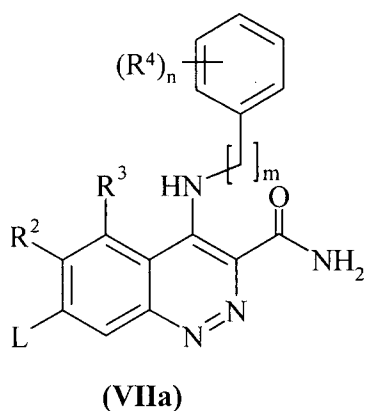
o

Proceso d) hidrólisis de un compuesto de fórmula (VI):

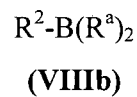
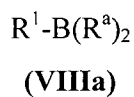


5 o

Proceso e) para compuestos de fórmula (I) cuando uno de R¹ y R² es un grupo unido por carbono; mediante reacción de un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb):

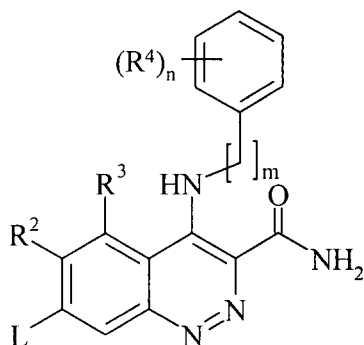


10 donde L es un grupo que se puede desplazar; con un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb)

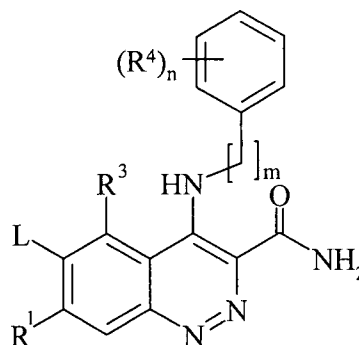


donde -B(R^a)₂ es un derivado del ácido borónico o trialquilborano; o

Proceso f) para compuestos de fórmula (I) cuando uno de R¹ y R² es un grupo unido por
15 nitrógeno; mediante reacción de un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb):



(IXa)



(IXb)

donde L es un grupo que se puede desplazar; con un compuesto de fórmula (Xa) o (Xb):



(Xa)



(Xb)

y después si fuera necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) eliminar todos los grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

L es un grupo desplazable, los valores adecuados para L incluyen cloro, bromo, tosilo y trifluorometilsulfonilo.

$-B(R^a)_2$ es un derivado del ácido borónico, los ejemplos adecuados de derivados del ácido borónico incluyen dihidroxiborilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolanilo; un ejemplo adecuado de un triaquilborano es 9-borabicyclo[3.3.1]nonilo.

Las condiciones específicas de reacción para las reacciones anteriores son las siguientes.

Proceso a) Los compuestos de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (III) en un solvente como etanol o dimetilformamida, generalmente en condiciones térmicas a menudo en el rango de 70 °C a 100 °C, y en algunos casos catalizada por la adición de ácido acético.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (II) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (III) usando química de acoplamiento, utilizando un catalizador y un ligando apropiados como $Pd_2(dba)_3$ y BINAP, respectivamente, y una base adecuada como *tert*-butóxido o carbonato de cesio. La reacción usualmente requiere condiciones térmicas a menudo en el rango de 80 °C a 100 °C.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante una modificación del Esquema 1 o el Esquema 2 (ver más adelante).

136

Los compuestos de fórmula (III) son compuestos que se pueden adquirir en el comercio o son compuestos de la bibliografía o se pueden preparar fácilmente por procesos conocidos por los expertos en la materia.

Proceso b) Los ácidos de fórmula (IV) y amoníaco se pueden acoplar en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado. Los reactivos de acoplamiento peptídico estándar conocidos en el área se pueden emplear como reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo carbonildiimidazol y dicitclohexilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6-di-*alquil*-piridinas como 2,6-lutidina o 2,6-di-*terc*-butilpiridina. Los solventes adecuados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento se puede realizar convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40 °C.

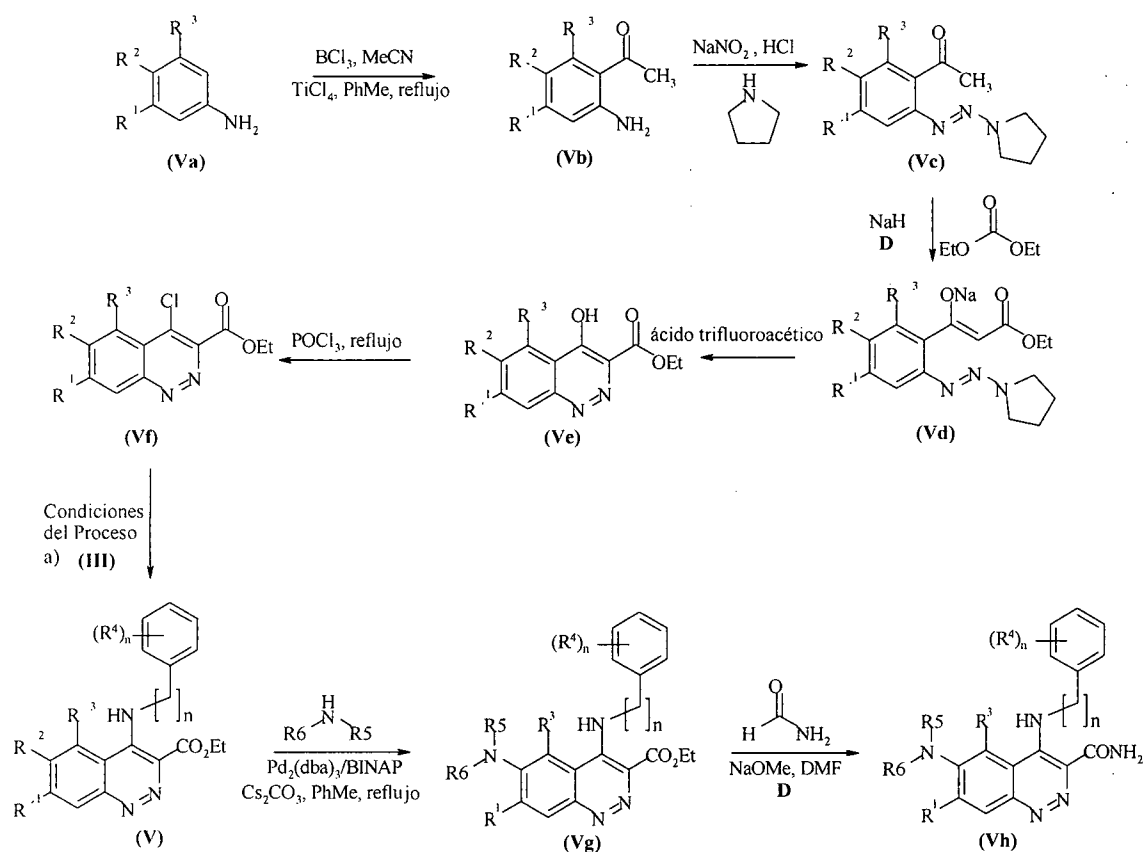
Los derivados de ácido activados adecuados incluyen los haluros de ácido, por ejemplo cloruros de ácido y ésteres activos, por ejemplo ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en el área, por ejemplo se pueden hacer reaccionar en presencia de una base, como las descritas antes, y en un solvente adecuado, como los descritos antes. La reacción se puede realizar convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40 °C.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante una modificación del Esquema 1 o el Esquema 2 (ver más adelante).

Proceso c) Los ésteres de fórmula (V) se pueden hacer reaccionar con formamida y una base. Preferentemente esta reacción se produce secuencialmente, primero la adición de la formamida, seguida de la base. Las bases adecuadas son bases alcóxido, por ejemplo bases metóxido y etóxido, por ejemplo metóxido de sodio. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 100 °C en un solvente adecuado como DMF.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 1.

- 24 -



Esquema 1

Los compuestos de fórmula (Va) y (Vb) son compuestos que se pueden adquirir en el comercio o son compuestos de la bibliografía o se pueden preparar fácilmente por procesos conocidos por los expertos en la materia.

Proceso d) Los compuestos de fórmula (VI) se pueden hidrolizar en condiciones ácidas o básicas estándar.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante una modificación del Esquema 1 o el Esquema 2.

Proceso e) Los compuestos de fórmulas (VIIa) y (VIIb) se pueden hacer reaccionar con derivados del ácido borónico de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) usando un catalizador de paladio y una base. Un catalizador adecuado es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y una base adecuada es carbonato de potasio. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 100 °C, o en microondas, en un sistema solvente adecuado como dioxano/agua.

Los compuestos de fórmula (VIIa) y (VIIb) se pueden hacer reaccionar con trialquilboranos de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) en las condiciones estándar de Suzuki, por ejemplo usando un catalizador de Pd en presencia de una base en un solvente adecuado, por



ejemplo, DMF típicamente a 50 °C.

Los compuestos de fórmula (VIIa) y (VIIb) se pueden preparar mediante una modificación del *Esquema 1* o el *Esquema 2*.

5 Los compuestos de fórmula (VIIIa) y (VIIIb) son compuestos que se pueden adquirir en el comercio o son compuestos de la bibliografía o se pueden preparar fácilmente por procesos conocidos por los expertos en la materia.

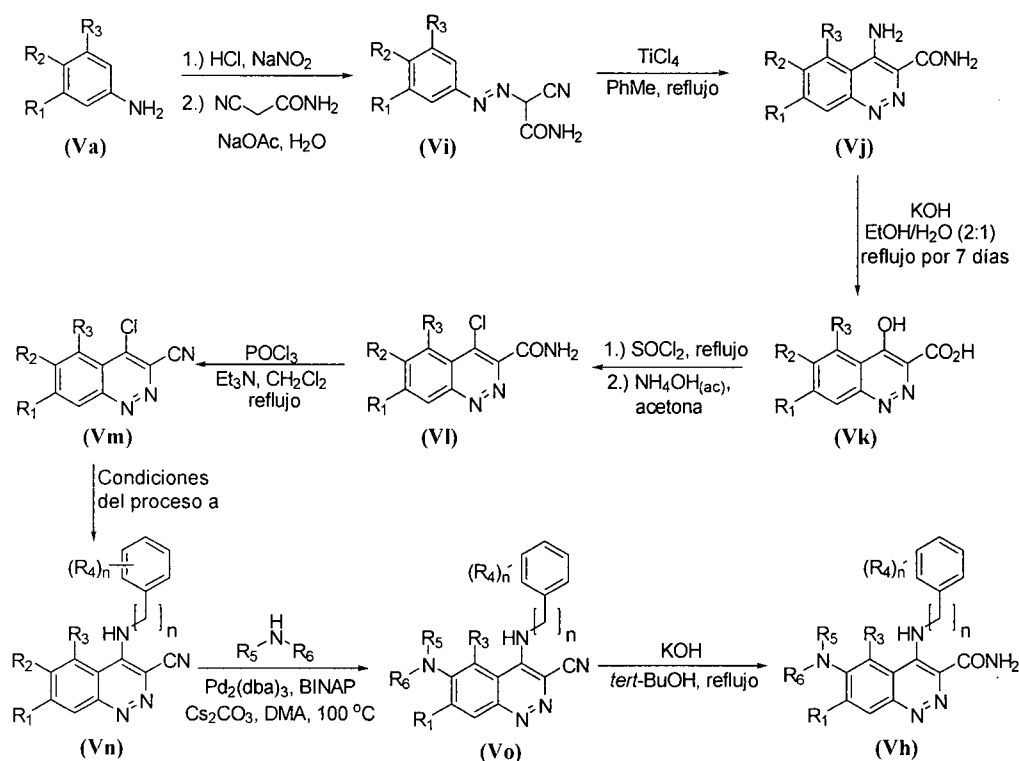
Proceso f) Los compuestos de fórmula (IXa) y (IXb) se pueden hacer reaccionar con aminas de fórmulas (Xa) y (Xb) usando un catalizador de paladio, un ligando y una base. Un catalizador adecuado es Pd₂(dba)₃, un ligando adecuado es BINAP y una base adecuada es
10 carbonato de cesio. La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 100 °C, o en microondas, en un sistema solvente adecuado como tolueno o dimetilacetamida.

Los compuestos de fórmula (IXa) y (IXb) se pueden preparar mediante una modificación del *Esquema 1* o el *Esquema 2*.

15 Los compuestos de fórmula (Xa) y (Xb) son compuestos que se pueden adquirir en el comercio o son compuestos de la bibliografía o se pueden preparar fácilmente por procesos conocidos por los expertos en la materia.

Un esquema alternativo para preparar ciertos compuestos de fórmula (I) los cuales pueden modificarse para preparar ciertos productos intermedios descritos precedentemente se muestra en el *Esquema 2*:

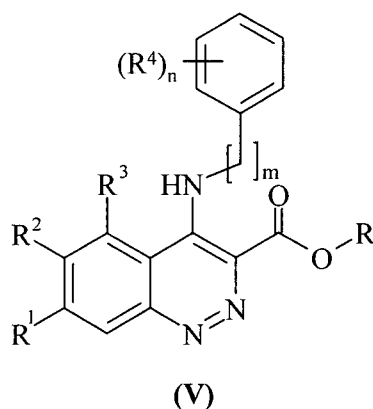
- 26 -



Esquema 2

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un proceso para producir un compuesto de fórmula (I) como los divulgados aquí que comprende hacer reaccionar un

5 compuesto de fórmula (V):



donde R es C_{1-6} alquilo con formamida y una base, de modo que se forme un compuesto de fórmula (I);

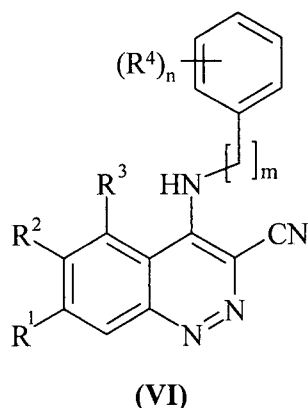
10 y opcionalmente después:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) eliminar todos los grupos protectores; o
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

- 27 -

En otras realizaciones, R se selecciona de metilo y etilo.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un proceso para producir un compuesto de fórmula (I) como los divulgados aquí que comprende hidrolizar un compuesto
5 de fórmula (VI):



de modo que se forme un compuesto de fórmula (I);
y opcionalmente después:

- 10 i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) eliminar todos los grupos protectores; o
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones, la hidrólisis se lleva a cabo mezclando un compuesto de fórmula (VI) con un hidróxido metálico y un alcohol alquílico ramificado.

15 En otras realizaciones, dicho hidróxido metálico es hidróxido de potasio.

En otras realizaciones, dicho alcohol alquílico ramificado es un alcohol terciario como alcohol tert-butilico.

Se apreciará que algunos de los diversos sustituyentes del anillo de los compuestos de la presente invención se pueden introducir mediante reacciones de sustitución aromática estándar o generar mediante modificaciones convencionales de grupos funcionales ya sea
20 antes o inmediatamente después de los procesos mencionados antes, y como tales están incluidas en el aspecto del proceso de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de
25 sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el área química. Los ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la

mel

introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) en condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halo. Los ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario o deseable proteger todos los grupos sensibles de los compuestos. Los casos en que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección, son conocidos por los expertos en la materia. Se pueden usar los grupos protectores convencionales de conformidad con la práctica estándar (por ilustración consulte T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). De este modo, si los reactantes incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxilo puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo puede ser eliminado por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de litio. Alternativamente, un grupo acilo como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetóxicarbonilo como un grupo bencilóxicarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector adecuado alternativo para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede ser eliminado por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. De este modo, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o aroilo puede ser eliminado por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o de litio. Alternativamente, un grupo arilmetilo como un grupo bencilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación en un catalizador como paladio sobre carbón.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador como paladio sobre carbón.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el área química.

Algunos productos intermedios descritos aquí son nuevos y se proporcionan como otra característica de la invención.

Como se indicó precedentemente los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad anticancerígena que se cree que proviene de la actividad inhibitoria de la quinasa CSF-1R de los compuestos. Estas propiedades pueden ser evaluadas, por ejemplo, usando el procedimiento que se expone a continuación.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar el cáncer que comprende proporcionar un sujeto que corra riesgo de que se le diagnostique cáncer o de presentar síntomas de cáncer y administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I) como los divulgados aquí.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir la quinasa CSF-1R que comprende proporcionar una quinasa CSF-1R y un compuesto de fórmula (I) como los divulgados aquí, y mezclarlos en condiciones tales que se inhiba la quinasa CSF-1R.

Actividad biológica

Ensayo 1: ensayo AlphaScreen *in vitro* para CSF-1R

Se determinó la actividad *in vitro* de CSF-1R purificado, usando un ensayo homogéneo luminiscente amplificado de proximidad (ALPHA)(Perkin Elmer), que mide la fosforilación del sustrato de CSF-1R, péptido poli-glutamina-tirosina (pEY-HTRF CisBio 61GT0BLD) biotinilado, como se describe a continuación. El dominio quinasa etiquetado con His (His-tagged) de CSF-1R (es decir, aminoácidos 568-912, GeneBank ID NM_005211; (consulte página 25 líneas 13-19 de WO 2006/067445 por la lista de secuencias)) se purificó de células de insecto SF+Express infectadas con baculovirus (1,4 x 10⁶ células/ml), se prensó en una prensa francesa y se sometió a cromatografía a través de las columnas subsiguientes Qiagen Ni-NTA, Superflow Mono Q HR 10/10, y Superdex 200 SEC. El rendimiento típico fue de 245 µg/l de sedimento celular con una pureza >95%.

Se determinó la fosforilación del sustrato de CSF-1R en presencia y ausencia del compuesto de interés. En resumen, se preincubaron 0,57 nM de CSF-1R purificado, sustrato pEY 5nM y el compuesto en 1 x tampón durante 30 minutos a 25 °C. Las reacciones se iniciaron con la adición de trifosfato de adenosina (ATP) 90 µM en 1 x tampón y se incubaron a 25 °C durante 60 minutos y las reacciones se detuvieron mediante la adición de 5 µl de mezcla de detección que consistía en NaCl 136 mM, ácido etilendiaminotetraacético 102 mM, 1,65 mg/ml de BSA, 40 µg/ml de microesferas dadoras con Estreptavidina (Perkin Elmer 6760002), 40 µg/ml de microesferas aceptoras con pTyr100 (Perkin Elmer 6760620). Las placas se incubaron a 25 °C durante 18 horas en la oscuridad. Se detectó el sustrato fosforilado mediante un lector de placas EnVision (Perkin Elmer) excitación 680 nm, emisión 520-620 nm. Se graficaron los datos y se calcularon las CI₅₀ calculadas usando Excel Fit (Microsoft).

Ensayo 2: ensayo AlphaScreen *in vitro* para CSF-1R

Se determinó la actividad *in vitro* de CSF-1R purificado, usando un ensayo homogéneo luminiscente amplificado de proximidad (ALPHA)(Perkin Elmer, MA), que mide la fosforilación del sustrato de CSF-1R, péptido poli-glutamina-tirosina (pEY-HTRF CisBio 61GT0BLD) biotinilado, como se describe a continuación. El dominio quinasa etiquetado con His (His-tagged) de CSF-1R (es decir, aminoácidos 568-912, GeneBank N° de ID NM_005211 se purificó de células de insecto SF+Express infectadas con baculovirus (1,4 x 10⁶ células/ml), se prensó en una prensa francesa y se sometió a cromatografía a través de las columnas subsiguientes Qiagen Ni-NTA, Superflow Mono Q HR 10/10 y Superdex 200 SEC. El rendimiento típico fue de 322 µg/l de sedimento celular con una pureza >95%.

- 31 -

144

- Se determinó la fosforilación del sustrato de CSF-1R en presencia y ausencia del compuesto de interés. En resumen, se preincubaron 5 µl de mezcla de enzima/sustrato/trifosfato de adenosina (ATP) que consistía en 0,46 nM de CSF-1R purificado, sustrato pEY 12 nM y ATP 12 mM en 1,2 x tampón con 2 µl de compuesto durante 20 minutos a 25 °C. Las reacciones se
- 5 iniciaron con 5 µl de mezcla de metales que consistía en MgCl₂ 24 mM en 1.2 x tampón y se incubaron a 25 °C durante 90 minutos y las reacciones se detuvieron mediante adición de 5 µl de mezcla de detección que consistía en HEPES 20 mM, ácido etilendiaminotetraacético 102 mM, 1.65 mg/ml de BSA, NaCl 136 mM, 40 µg/ml de microesferas dadoras con
- 10 Estreptavidina (Perkin Elmer, MA, N° de catálogo 6760002), y 40 µg/ml de microesferas aceptoras recubiertas de anticuerpo específico para fosfotirosina (Perkin Elmer, MA, N° de catálogo 6760620). Las placas se incubaron a 25 °C durante 18 horas en la oscuridad. Se detectó el sustrato fosforilado mediante un lector de placas EnVision (Perkin Elmer) excitación 680 nm, emisión 520-620 nm. Se graficaron los datos y se calcularon las CI₅₀ calculadas usando Excel Fit (Microsoft).
- 15 Cuando se analizaron en uno u otro de los ensayos *in vitro* anteriores, los compuestos de la invención presentaron en general una actividad menor de 30 µM. Por ejemplo los resultados siguientes se obtuvieron en un ensayo sustancialmente similar a uno u otro de los ensayos descritos precedentemente:

Ejemplo N°		Ensayo 1 CI ₅₀	Ensayo 2 CI ₅₀
1		< 3 nM	
2		8 nM	
3		< 3 nM	
4		5 nM	
5		< 3 nM	
6		< 3 nM	
7		< 4 nM	
8		3 nM	
9		< 15 nM	
10		< 3 nM	
11		8 nM	
12		5 nM	
13		< 3 nM	
14		< 3 nM	
15		< 4 nM	
16		9 nM	
17		< 3 nM	
18		< 3 nM	
19		< 3 nM	
20		< 3 nM	
21		< 3 nM	
22		< 3 nM	
23		< 5 nM	
24		< 3 nM	
25		< 3 nM	
26		51 nM	
27		< 3 nM	
28		< 3 nM	

Ejemplo N°		Ensayo 1 CI ₅₀	Ensayo 2 CI ₅₀
29			7 nM
30			10 nM
31			13 nM
32			8 nM
33			12 nM
34			5 nM
35			< 9 nM
36			< 3 nM
37			71 nM
38			< 3 nM
39			< 3 nM
40			< 3 nM
41			< 3 nM
42			7 nM
43			3 nM
44			16 nM
45			6 nM
46			
47			6 nM
48			< 3 nM
49			20 nM
50			33 nM
51			
52			
53			
54			

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 La composición puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo como un comprimido o una cápsula, para inyección parenteral (incluidas intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como un ungüento o crema o para la administración rectal como un supositorio.

10 En general los compuestos anteriores se pueden preparar de manera convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una unidad de dosificación en el rango de 1-1000 mg/kg, y ésta normalmente proporcionará una dosis terapéuticamente eficaz. Preferentemente se emplea una dosis diaria
15 en el rango de 10-100 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración particular y la gravedad de la enfermedad en tratamiento. En consecuencia, la dosis óptima puede ser determinada por el médico que está tratando a un paciente en particular.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se estipula un compuesto de
20 fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente, para usar en un método de tratamiento del organismo humano o animal por terapia.

Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son anticancerígenos eficaces cuya propiedad se cree
25 que proviene de las propiedades inhibitorias de la quinasa CSF-1R. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas únicamente o en parte por la quinasa CSF-1R, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente que necesite dicho tratamiento.

30 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención estipulan un método para tratar el cáncer, caracterizado por la inhibición de la quinasa CSF-1R, es decir, los compuestos se pueden usar para producir un efecto anticancerígeno mediado únicamente o en parte por la inhibición de la quinasa CSF-1R.

Se espera que un compuesto de la invención como tal posea un amplio rango de propiedades anticancerígenas ya que la expresión aberrante de CSF1R y/o CSF1 ha sido observada en muchos tipos de cáncer humano y líneas celulares derivadas, que incluyen, pero no exclusivamente, tumores de mama, ovario, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático así como neoplasias hematológicas inclusive, pero no exclusivamente, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica. También se ha informado de mutaciones activantes en tejido hematopoyético y linfóide y cáncer de pulmón. Además, se han asociado los macrófagos asociados a tumores con una mala prognosis en muchos tipos de tumores incluidos, pero no exclusivamente, cánceres de mama, endometrio, riñón, pulmón, vejiga y cuello uterino, glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular. Se espera que un compuesto de la invención posea actividad anticancerígena contra estos tipos de cáncer a través del efecto directo sobre el tumor y/o indirectamente a través del efecto sobre los macrófagos asociados a tumores.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) también pueden ser valiosos en el tratamiento de algunas otras indicaciones. Estas indicaciones incluyen, pero no exclusivamente, osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer e histiocitosis de células de Langerhans. Otro aspecto de la presente invención incluye por lo tanto el tratamiento de una o más de estas enfermedades, particularmente artritis incluso artritis reumatoide y osteoartritis. Estas indicaciones también incluyen, pero no exclusivamente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la diabetes y los trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis.

Por lo tanto, de acuerdo con este aspecto de la invención se estipula un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente para usar como un medicamento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos

precedentemente en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con este aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos

5 precedentemente en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de tumores
10 de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular.

15 De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios inclusive lupus eritematoso sistémico,
20 artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante inclusive aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

25 De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

30 De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se estipula un método para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una

cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

De acuerdo con otra característica más de este aspecto de la invención se estipula un método de tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

De acuerdo con otra característica más de este aspecto de la invención, se estipula un método de tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans en un animal de sangre caliente, como un ser humano, que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

En otro aspecto de la invención, se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive

5 síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular en un animal de sangre caliente como un ser humano.

10 En otro aspecto de la invención, se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos

15 autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de

20 Langerhans en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente para producir un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

25 De acuerdo con este aspecto de la invención se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente para producir un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto

30 de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma

151

no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular.

De acuerdo con otra característica de la invención, se estipula el uso de un compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los definidos precedentemente en el tratamiento de osteólisis asociada a tumor, osteoporosis incluida la pérdida ósea inducida por ovariectomía, fracaso de implante ortopédico, trastornos autoinmunitarios incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis incluso artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación renal y glomerulonefritis; enfermedad intestinal inflamatoria; rechazo de trasplante incluidos aloinjertos renal y de médula ósea y xenoinjerto de piel, aterosclerosis, obesidad, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y trastornos cutáneos crónicos como la psoriasis e histiocitosis de células de Langerhans.

El tratamiento inhibitorio de la quinasa CSF-1R definido precedentemente se puede aplicar como la única terapia o puede involucrar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes antitumorales:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como los que se usan en oncología médica, como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) citostáticos como los antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de los receptores de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de

152

la aromatasas (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa como finasteride;

- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos anti-factor de crecimiento, anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento (por ejemplo anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de MEK, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia EGFR de tirosina quinasa como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) antiangiogénicos como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular bevacizumab [Avastin™], los compuestos como los que se divulgan en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y los compuestos que actúan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- (vi) agentes para daño vascular como Combretastatin A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las dirigidas a los blancos indicados a continuación, como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- (viii) métodos genoterápicos, incluidos por ejemplo los métodos para remplazar genes aberrantes como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por gen) métodos como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y métodos que aumentan la

tolerabilidad del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como la genoterapia de multirresistencia;

- (ix) métodos inmunoterápicos, incluidos por ejemplo métodos ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenia de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas como la interleucina 2, la interleucina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos;
- (x) inhibidores del ciclo celular incluidos, por ejemplo, los inhibidores de CDK (por ej. flavopiridol) y otros inhibidores de puntos de control del ciclo celular (por ej. quinasa de punto de control); inhibidores de la aurora quinasa y otras quinasas implicadas en la regulación de la mitosis y la citoquinesis (por ej. quinesinas mitóticas); e inhibidores de la histona desacetilasa; y
- (xi) antagonistas de la endotelina, incluidos los antagonistas de la endotelina A, los antagonistas de la endotelina B y los antagonistas de las endotelinas A y B; por ejemplo ZD4054 y ZD1611 (WO 96 40681), atrasentan y YM598.

Dichos tratamientos conjuntos se pueden lograr mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito precedentemente y el otro principio farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosificación aprobado.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la quinasa CSF-1R en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

En las otras composiciones farmacéuticas, los procesos, los métodos, los usos y las características de fabricación del medicamento, precedentes, también se aplican las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritos aquí.

Ejemplos

La invención se ilustrará mediante los ejemplos no limitantes siguientes, en los cuales, a menos que se indique algo diferente:

- 5 (i) las temperaturas se indican en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura en condiciones normales o a temperatura ambiente a menos que se indique algo diferente, es decir, a una temperatura en el rango de 18-25 °C;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron en sulfato de sodio o sulfato de magnesio anhidros; la evaporación del solvente se llevó a cabo usando un rotavapor a presión reducida (600-4000 Pascal; 4,5 -30 mm de Hg) con una temperatura del baño hasta de 60 °C;
- 10 (iii) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se indican sólo con fines ilustrativos;
- (iv) se obtuvieron de los productos finales espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) y/o datos espectrales de masas satisfactorios;
- (v) los rendimientos se indican sólo a título ilustrativo y no son necesariamente los que se
15 pueden obtener mediante el desarrollo diligente de un proceso; las preparaciones se repitieron cuando fue necesario más material;
- (vi) cuando se indican, los datos de RMN están en forma de valores delta para los protones diagnósticos principales, informados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, determinados a 400 MHz usando
20 dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) como solvente, a menos que se indique algo diferente;
- (vii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan las unidades y símbolos del SI;
- (viii) las relaciones entre los solventes se indican en términos de volumen: volumen (v/v); y
- (ix) los espectros de masas se analizaron con una energía electrónica de 70 electron volt en el
25 modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; cuando se indica la ionización, ésta se efectuó por impacto de electrones (EI), bombardeo de átomos rápidos (FAB) o electronebulización (ESP); se informan valores para m/z; generalmente, se informan sólo los iones que indican la masa parental; y a menos que se establezca algo diferente, el ión de masa indicado es (MH)⁺;
- 30 (x) cuando se describe una síntesis como análoga de otra descrita en un ejemplo previo las cantidades usadas son las relaciones milimolares equivalentes a las usadas en el ejemplo previo;

19

(xi) "H-Cube" se refiere al equipo de hidrogenación continua H-Cube fabricado por Thales Nanotechnology

y

(xii) se utilizaron las abreviaturas siguientes:

5	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
	EtOAc	acetato de etilo;
	MeOH	metanol;
	THF	tetrahidrofurano;
10	TFA	ácido trifluoroacético;
	DMSO	dimetilsulfóxido; y
	DCM	diclorometano.

Ejemplo 1

15 4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6,7-dimetoxicolina-3-carboxamida

A un balón de 25 mL cargado con una barra de agitación magnética se le agregó 4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6,7-dimetoxicolina-3-carboxilato de etilo (0.195 g, 0.50 mmol) (método 27), DMF anhidra (3 mL), formamida (0.135 g, 3 mmol) y 3 mL de una solución de metóxido de sodio 0.5 M en MeOH. La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h antes de
20 dejarla enfriar hasta t_a. La reacción se vertió sobre agua (~ 50 mL) y el producto crudo precipitó de la solución. El sólido se recogió mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner y se purificó en 40 g de sílice usando EtOAc/MeOH (4:1) como eluyente proporcionando 0.174 g (96%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN: 11.35 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.18
25 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H); *m/z* 361.

Ejemplos 2-12

Los ejemplos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1 usando los materiales de partida apropiados y se purificaron por cromatografía en gel de sílice
30 o por HPLC semipreparativa en fase reversa.

Ej.	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	<i>m/z</i>	Material de partida
-----	-----------	------------------------------	------------	---------------------

Ej.	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
2	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxamida	11.26 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.05 (d, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)	357	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 29)
3	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxamida	11.35 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.05 (t, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H)	378	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 30)
4	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxamida	11.30 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H)	357	4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 31)
5	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxamida	11.50 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H)	394	4-[(2,3-diclorofenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 32)

157

Ej.	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
6	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	8.78 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.31-7.15 (m, 2 H), 7.03 (d, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 2.76 (s, 4 H), 2.33 (s, 4 H), 2.27 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	440	7-etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo (Método 47)
7	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.90 (s, br, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.00 (s, br, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 3.50 (m, 4 H), 3.13 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 3.80 (d, 3 H), 1.50 (t, 3 H)	443	4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo (Método 48)
8	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.48 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.28 (d, 2 H), 2.81 (s, 4 H), 2.33 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	476	4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo (Método 49)

50

Ej.	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
9	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.36 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 4.28 (q, 2 H), 2.80 (s, 4 H), 2.32 (s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.42 (t, 3 H)	460	4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo (Método 50)
10	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.27 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.25 (d, 2 H), 2.74 (s, 4 H), 2.32 (s, 7 H), 2.17 (s, 3 H), 1.41 (t, 3 H)	439	7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo (Método 51)
11	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.25 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.38 - 7.50 (m, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 1 H), 7.02 - 7.17 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 2.78 (s, 4 H), 2.60-2.64 (m, 1 H), 2.47 (s, 4 H), 1.42 (t, 3 H), 0.96 (d, 6 H)	472	4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo (Método 52)

139

Ej.	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
12	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-etilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.20 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.39 (t, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.30 (q, 2 H), 2.70 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 1.37 (t, 3 H), 0.90 (t, 3 H)	457	4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-etilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo (Método 53)

Los ejemplos 6-12 también fueron preparados en algunos casos a partir de los productos intermedios de acuerdo con procedimientos similares a los descritos para el ejemplo 13 y los métodos 47, 27 y 24.

5

Ejemplo 13

4-(2-Fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida

Se cargó un balón de 100 mL con 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo (método 60) (360 mg, 0.89 mmol) e hidróxido de potasio (4.9 g, 88.6 mmol). Se agregó alcohol *tert*-butilico anhidro (30 ml) y la reacción se calentó a reflujo vigoroso 1 h antes de dejarla enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se vertió luego en un embudo de separación que contenía agua (~ 100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con NaCl acuoso saturado (~ 100 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g) usando EtOAc/MeOH (1:1) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Luego el sólido se recrystalizó de 5 mL de MeOH que proporcionó el compuesto del título puro (184 mg, 48.9%) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN: 11.60 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.10 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 2.46 (s, br, 4 H), 2.70-2.60 (m, 7 H), 2.35 (s, 3 H); m/z 425.

20

Ejemplos 14-46

Los ejemplos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 13 usando el material de partida apropiado y se purificaron por cromatografía en gel de sílice o

por HPLC semipreparativa en fase reversa. Los materiales resultantes fueron posteriormente recrystalizados cuando fue necesario.

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
14	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.38 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.09 - 7.24 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.79 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.17 (s, 3 H)	446	4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 54
15	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.29 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.17 (t, 2 H), 7.04 (d, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.55 - 2.66 (m, 1 H), 2.42 (s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 0.94 (d, 6 H)	453	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 55
16	6-(4- <i>tert</i> -Butilpiperazin-1-il)-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.31 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 2.69 (s, 4 H), 2.50 (s, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H)	467	6-(4- <i>tert</i> -butilpiperazin-1-il)-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 56

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
17	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	10.65 (s, br, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.10 (t, 1 H), 6.82 (s, br, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.65 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 3.05 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H)	473	4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 61
18	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	10.90 (s, br, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.75 (s, br, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.35 (m, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.01 (m, 2 H), 2.75 (m, 5 H), 2.35 (s, 3 H)	469	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 62

162

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
19	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.05 (s, br, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.25-7.10 (m, 3 H), 6.81 (s, br, 1 H), 4.30 (m, 2 H), 3.73 (m, 2 H), 3.31 (m, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.01 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H),	469	4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 63
20	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.30 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 2.82 (s, 4 H), 2.35 (s, 4 H), 2.20 (s, 3 H)	429	4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 57
21	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.30 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 4.26 (m, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.80 (m, 4 H), 2.29 (m, 4 H), 2.12 (s, 3 H)	490	4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 64

H3

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
22	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.35 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.76 (s, 4 H), 2.30 (s, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)	425	4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 58
23	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.38 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.81 (s, 4 H), 2.70 (m, 1 H), 2.50 (s, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.02 (d, 6 H)	453	4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 59
24	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carboxamida	11.00 (s, br, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 3.75 (s, 2 H), 3.60-3.40 (m, 8 H), 3.00 (m, 4 H), 1.21 (d, 6 H)	501	4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo Método 65

164

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
25	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.02 (s, br, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.80 (s, br, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 2.92 (m, 4 H), 2.30 (s, 3 H), 1.40 (t, 3 H), 1.25 (d, 6 H)	467	7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 66
26	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-piridin-4-ilcinolina-3-carboxamida	11.64 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.54 (d, 2 H), 8.00 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.29 (m, 2 H), 7.15 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)	404	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-piridin-4-ilcinolina-3-carbonitrilo Método 84
27	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)cinolina-3-carboxamida	11.14 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.24 (q, 2 H), 3.17 (m, 2 H), 2.96 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.20 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H), 1.42 (t, 3 H)	453	7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 67

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
28	6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carboxamida	11.30 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.25 (q, 2 H), 3.06 (d, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.79 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.85 (d, 6 H)	453	6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo Método 68
29	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-metoxicinolina-3-carboxamida	12.37 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.30 (m, 3 H), 7.11 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.31 (m, 1 H), 1.28 (d, 6 H) aislado como sal de HCl	450	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 86

166

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
30	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il] cinolina-3-carboxamida	11.29 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.41 (m, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 2.71 (m, 4 H), 2.39 (m, 6 H), 2.32 (s, 3 H)	469	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il] cinolina-3-carbonitrilo Método 69
31	6-(5,6-Dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.34 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.06 (m, 5 H), 3.97 (s, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H)	449	6-(5,6-dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 70
32	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(3-hidroxi-2,5,6,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(3H)-il)-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.18 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H) Subproducto de la síntesis del Ej. 31	467	6-(5,6-dihidro [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 70

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
33	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-7-metoxicinolina-3-carboxamida		451	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 71
34	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	MeOD 7.49 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 5.73 (s, 1 H), 4.12 (s, 3 H), 4.04 (m, 1 H), 3.95 (t, 2 H), 3.84 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 3.37 (m, 3 H), 2.75 (m, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H)	452	6-[1-(2-{[<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 87
35	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-morfolin-4-ilcinolina-3-carboxamida	11.33 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.60 (m, 4 H), 2.68 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H)	412	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-morfolin-4-ilcinolina-3-carbonitrilo Método 72

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
36	6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.33 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.07 (br s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.00 (d, 2 H), 2.71 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.75 (m, 2 H), 0.85 (d, 6 H)	439	6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 73
37	6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.36 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.59 (m, 2 H), 3.04 (d, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 0.99 (d, 6 H)	440	6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 74
38	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.30 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 4.40 (t, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.42 (m, 6 H), 2.33 (s, 3 H)	455	6-[4-(2-{ <i>tert</i> -butil(dimetil)silil}oxi)etil)piperazin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 75

169

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
39	6-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.28 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.22 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 2.15 (s, 6 H), 2.10 (m, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H)	453	6-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 76
40	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)cinolina-3-carboxamida	MeOD 7.33 (s, 1 H), 6.94 (m, 3 H), 6.43 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.12 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.75 (m, 2 H)	439	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 77

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
41	6-[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.12 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H), 1.98 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H). Dos protones enmascarados por el solvente	439	6-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 78
42	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]cinolina-3-carboxamida	11.30 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.61 (s, 1 H) 3.99 (s, 3 H), 3.18 (q, 2 H), 2.70 (m, 4 H), 2.62 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H)	493	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]cinolina-3-carbonitrilo Método 79
43	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]cinolina-3-carboxamida	CDCl ₃ 11.00 (s, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.75 (m, 1 H), 5.59 (br s, 1 H), 4.26 (q, 2 H), 3.66 (m, 2 H), 2.88 (m, 4 H), 2.62 (m, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 1.53 (t, 3 H)	469	6-[4-(2-{ <i>tert</i> -butil(dimetil)silil}oxi)etil)piperazin-1-il]-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo Método 80

Ejemplo	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
44	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.38 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.06 (d, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 0.86 (d, 6 H)	443	4-[(2,4-difluorofenil)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 81
45	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	11.34 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 7.17 (m, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.04 (d, 2 H), 2.77 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 0.88 (d, 6 H)	459	4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 82
46	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-pirazin-1-ilcinolina-3-carboxamida		411	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-piperazin-1-ilcinolina-3-carbonitrilo Método 83

Ejemplo 47

Clorhidrato de 4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxicinolina-3-carboxamida

- 5 Una solución de 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-6-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-metoxicinolina-3-carboxamida (ejemplo 29, 0.250 g, 0.56 mmol) en MeOH (20 ml) con unas pocas gotas de HCl c., se corrió en un aparato H-Cube a 1 mL/min usando un cartucho de 20% en peso Pd(OH)₂/carbón a 10 bar. Cuando se juzgó por LCMS que la reducción había sido completa, la solución se concentró a presión reducida para dar

172

0.234 g (86%) del producto. ^1H RMN: 12.51 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.18 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.38 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.05 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.72 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.26 (d, 6 H); m/z 452.

5 Ejemplo 48

El ejemplo siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 47 usando el material de partida apropiado, con purificación adicional por HPLC en fase reversa.

Ejemplo	Compuesto	^1H -NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
48	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-7-metoxicinolina-3-carboxamida	MeOD 7.48 (s, 1 H); 7.28 (s, 1 H); 7.16 (m, 1 H); 7.05 (m, 2 H); 4.02 (s, 3 H); 3.67 (t, 2 H); 2.96 (m, 2 H); 2.85 (m, 1 H); 2.54 (t, 2 H); 2.38 (s, 3 H); 2.17 (m, 2 H); 1.60 (m, 2 H); 1.18 (m, 2 H)	454	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[1-(2-hidroxietil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-7-metoxicinolina-3-carboxamida Ejemplo 34

Ejemplo 49

- 10 4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-{4-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperazin-1-il}-7-metoxicinolina-3-carboxamida

- A una solución de 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxi-6-(piperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida (ejemplo 46, 0.395 g, 0.96 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y MeOH (5 mL) se le agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio (0.551 g, 1.06 mmol),
- 15 ácido (R)-2-hidroxipropanoico (0.079 mL, 1.06 mmol) y *N*-etil-diisopropilamina (0.181 mL, 1.06 mmol). Después de 1 hora, se agregó otra porción de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfonio (1.10 g, 2.2 mmol). Después de 2 horas, se agregó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en sílice (Hex/EtOAc y luego con CH_2Cl_2 /MeOH). El
- 20 producto crudo se trituroó con CH_3CN y se filtró para dar 173 mg (37%) de un sólido amarillo. ^1H RMN: 11.33 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.17 (m, 2 H), 7.06 (m, 1

173

H), 6.62 (s, 1 H), 4.98 (d, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.54 (m, 4 H), 2.72 (m, 4 H), 2.32 (s, 3 H), 1.16 (d, 3 H); m/z 484.

Ejemplo 50

5 4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]cinolina-3-carboxamida

A una solución de 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxi-6-(piperidin-4-il)cinolina-3-carboxamida (ejemplo 51, 0.1 g, 0.24 mmol) en CH_2Cl_2 (2.5 ml) y DMF (2.5 ml) se le agregó *N*-etil-diisopropilamina (0.127 ml, 0.73 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.021 ml, 10 0.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa usando ácido fórmico al 0,1% en agua y metanol (50-70%) para dar 28 mg (24%) de un sólido blancuzco. ^1H RMN: 11.56 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 2.91 15 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 0.97 (m, 2 H); m/z 488.

Ejemplo 51

4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-piperidin-4-ilcinolina-3-carboxamida

Una solución de 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxi-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-20 4-il)cinolina-3-carboxamida (ejemplo 52, 0.9 g, 2.21 mmol) en MeOH (44.2 ml) con unas pocas gotas de HCl conc. se pasó a través de un aparato H Cube usando un cartucho de 20% en peso $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{carbono}$, a 10 bar. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en sílice $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\%$ MeOH(1% NH_4OH) para dar 692 mg (77%) de un sólido amarillo claro. ^1H RMN: MeOD 7.61 (s, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.12 25 (m, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 3.22 (m, 1 H), 3.12 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 1.36 (m, 2 H); m/z 410.

Ejemplo 52

4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)cinolina-3-30 carboxamida

Una solución de 4-(3-carbamoyl-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxycinolin-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 53, 1.5 g, 2.96 mmol) en CH_2Cl_2 (11.84 mL) y ácido trifluoroacético (11.84 mL, 153.68 mmol) se agitó durante 16

horas, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en sílice $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\% \text{ MeOH}(1\% \text{ NH}_4\text{OH})$ para dar 960 mg (80%) del producto. m/z 408.

Ejemplo 53

- 5 4-{3-(Aminocarbonil)-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolin-6-il}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de clorhidrato de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxicinolina-3-carboxamida (ejemplo 54, 1.40 g, 3.169 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1.47 g, 4.75 mmol),
10 fosfato tripotásico (2.018 g, 9.51 mmol), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0.260 g, 0.63 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0.29 g, 0.32 mmol) en *n*-butanol (4.53 ml) y agua (1.81 ml) se agitó en atmósfera de N_2 (g) a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para dar 1.54 g (96%) de un sólido marrón claro. ^1H
15 RMN: 11.54 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 5.56 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.14 (m, 2 H), 1.41 (s, 6 H), 1.06 (s, 9 H); m/z 508.

Ejemplo 54

- 20 Clorhidrato de 6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carboxamida

A una suspensión de 6-bromo-4-cloro-7-metoxicinolina-3-carboxamida (método 21, 8.89 g, 28.09 mmol) en etanol (70 ml) se le agregó 2-fluoro-4-metilanilina (3.49 ml, 30.89 mmol) y ácido acético (0.016 ml, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió y se filtró. El material sólido se lavó con etanol y se secó para dar 9.16 g
25 (74%) de un sólido marrón, que se supuso que era la sal de HCl. ^1H RMN: 12.15 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.33 (m, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H); m/z 406.

Preparación de los materiales de partida

30

Método 1

1-{4,5-Dimetoxi-2-[(*E*)-pirrolidin-1-ildiazetil]fenil}etanona

- 62 -

A un balón de 100 mL cargado con una barra de agitación magnética y 1-(2-amino-4,5-dimetoxifenil)etanona (1.23 g, 6.29 mmol) se le agregó agua (4 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C con un baño de hielo y se agregó HCl acuoso concentrado (1.95 mL) a la mezcla de reacción. Se agregó con una agitación eficiente, una solución de nitrito de sodio (0.434 g, 6.9 mmol) en agua (3 mL) a la mezcla de reacción mediante una pipeta Pasteur. La reacción se dejó en agitación durante 5 minutos a esta temperatura seguido de la adición lenta de una solución de pirrolidina (0.447 g, 6.30 mmol) en 50 mL de hidróxido de potasio acuoso 0.4 N. La reacción se dejó en agitación a esta temperatura durante 0.5 h antes de verterla en un embudo de separación y extraerla con DCM (2 × 100 mL). El extracto orgánico combinado se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto crudo que se purificó en 80 g de sílice usando hexanos/EtOAc (1:1) como eluyente para dar 1.49 g (85%) del compuesto del título como un sólido marrón. ¹H RMN: 7.12 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.58 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.00 (M, 4 H); m/z: 278.

15 Método 2

El producto intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento del método 1 usando el material de partida apropiado.

Método	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
2	1-{5-Bromo-4-etoxi-2-[(<i>E</i>)-pirrolidin-1-ildiazetil]fenil}etanol	7.79 (s, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 4.20 (q, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.69 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.07 (m, 4 H), 1.45 (t, 3 H)	341	1-(2-amino-5-bromo-4-etoxifenil)etanona (Método 46)

Método 3

20 Sal sódica de 3-{4,5-dimetoxi-2-[(*E*)-pirrolidin-1-ildiazetil]fenil}-3-oxopropanoato de etilo

A un matraz de tres cuellos de 250 mL cargado con una barra de agitación magnética y THF anhidro (55 mL) se le agregó hidruro de sodio (1.73 g, 43.3 mmol) y carbonato de dietilo recién destilado (1.28 g, 10.83 mmol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo y se le agregó gota a gota una solución de 1-{4,5-dimetoxi-2-[(*E*)-pirrolidin-1-ildiazetil]fenil}etanona (3.0 g, 10.83 mmol) (método 1) en THF anhidro (25 mL) a través de un embudo de adición. La mezcla se calentó a reflujo durante otras 8 h antes de dejarla enfriar

hasta ta. El precipitado amarillo claro se aisló mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner, se lavó con éter dietílico ($\sim 2 \times 100$ mL), se recogió y se secó al vacío para producir 4.03 g (99%) del compuesto del título como su sal sódica que se usó sin purificación posterior. ^1H RMN: 7.10 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.62 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H), 1.96 (M, 4 H), 1.05 (m, 3 H); m/z : 350.

Método 4

El producto intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento del método 3 usando los materiales de partida apropiados.

Método	Compuesto	^1H -NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
4	3-{5-Bromo-4-etoxi-2-[(<i>E</i>)-pirrolidin-1-ildiazenil] fenil}-3-oxopropanoato de etilo	7.66 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 4.80 (s, 1 H), 4.05-3.30 (m, 8 H), 1.32 (t, 2 H), 1.02 (m, 8 H)	413	1-{5- bromo-4-etoxi-2-[(<i>E</i>)-pirrolidin-1-ildiazenil]fenil}etanol (Método 2)

10

Método 5

6,7-Dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrocinolina-3-carboxilato de etilo

A un balón de 100 mL cargado con una barra de agitación magnética se le agregó TFA (30 mL). El matraz se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se agregó en porciones sal sódica de 3-{4,5-dimetoxi-2-[(*E*)-pirrolidin-1-ildiazenil]fenil}-3-oxopropanoato de etilo (4.03 g, 10.83 mmol) (método 3) a la mezcla de reacción en el transcurso de 10 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante otras 2 h antes de verterla sobre agua helada a 0 °C (~ 300 mL). El producto deseado precipitó de la mezcla y se recogió mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner. El sólido se enjuagó con agua (1×100 mL) y éter dietílico (1×100 mL) para producir 1.55 g (51%) del compuesto del título como un sólido blancuzco que se usó sin purificación posterior. ^1H RMN: 13.70 (s, NH, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 4.30 (q, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 1.30 (t, 3 H); m/z 279.

20

127

Método 6

El producto intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento del método 5 usando el material de partida apropiado.

Método	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
6	6-Bromo-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidrocinolina-3-carboxilato de etilo	13.76 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.30 (m, 4 H), 1.48 (t, 3 H), 1.27 (t, 3 H)	342	3-{5-bromo-4-etoxi-2-[(E)-pirrolidin-1-ildiazenil]fenil}-3-oxopropanoato de etilo (Método 4)

5 **Método 7**

4-Cloro-6,7-dimetoxycinolina-3-carboxilato de etilo

A un balón de 50 mL cargado con una barra de agitación magnética y 6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidrocinolina-3-carboxilato de etilo (1.00 g, 3.6 mmol) (método 5) se le agregó oxicloruro de fósforo (15 mL). El matraz de la reacción se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a reflujo durante 2 h antes de dejarlo enfriar hasta ta. La mezcla de
10 reacción cruda se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ acuoso (~ 25 mL). El producto crudo precipitó de la solución y se recogió mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner. El sólido se lavó con agua (1 × 100 mL) y éter dietílico (1 × 100 mL) para producir 0.941 g (88%) del compuesto del título como un sólido marrón claro que se usó sin
15 purificación posterior. ¹H RMN: 7.98 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 4.55 (q, 2 H), 4.13 (s, 6 H), 1.45 (t, 3 H); m/z 298.

Método 8

El producto intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento del
20 método 7 usando el material de partida apropiado.

128

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
8	6-Bromo-4-cloro-7-etoxicinolina-3-carboxilato de etilo	361	6-bromo-7-etoxi-4-oxo-1,4-dihidrocinolina-3-carboxilato de etilo (Método 6)

Método 9

2-Bromo-5-nitrofenol

- 5 A un balón de 500 mL cargado con 2-bromo-5-nitroanisol (11.0 g, 47 mmol) se le agregaron 100 mL de DCM anhidro. Luego se agregó cloruro de aluminio (25 g, 150 mmol) a la mezcla de reacción. La suspensión resultante se calentó durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno a 50 °C. La reacción se dejó enfriar hasta ta, se vertió sobre hielo y se acidificó hasta pH 4 con adición de HCl acuoso al 10%. La mezcla resultante se filtró a través de un
- 10 lecho de Celite y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se extrajo con cloruro en metileno (~ 2 x 200 mL). La fase orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío dando el compuesto del título crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g) usando EtOAc/hexanos (1:1) como eluyente para obtener el compuesto del título (8.0 g, 78%) *m/z*: 217.

15

Método 10

1-Bromo-2-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno

- A una solución de 2-bromo-5-nitrofenol (7.24 g, 33.2 mmol) (método 9) en DMF anhidra se le agregaron 2-metoxi-1-bromoetano (6.92 g, 49.8 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio (~ 100 mg). La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h antes de dejarla enfriar hasta ta. Luego la reacción se vertió en un embudo de separación y se particionó entre EtOAc (~ 250 mL) y agua (~ 250 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío dando el compuesto del título crudo que se tomó en un volumen mínimo de EtOAc tibio. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se agregaron hexanos lentamente
- 20 para inducir la cristalización. El precipitado resultante se aisló mediante filtración al vacío a través de un embudo sinterizado y se secó al aire para dar el compuesto del título puro (8.3 g, 91%). ¹H RMN: (300 MHz) 7.87-7.92 (m, 2 H), 7.76 (dd, 1 H), 4.35 (t, 2 H), 3.73 (t, 2 H), 3.35 (s, 3 H).
- 25

129

Método 11**4-Bromo-3-(2-metoxietoxi)anilina**

Se cargó un balón abierto de 250 mL con 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)-4-nitrobenceno (método 10) (5 g, 18.11 mmol), 5 por ciento en peso de FeCl₃ en SiO₂ (17.6 g, 5.43 mmol), carbón activado (10 g) y 100 mL de MeOH. Esta mezcla resultante se calentó con agitación hasta 80 °C. Luego se agregó con cuidado monohidrato de hidrazina (10.6 mL, 217 mmol) a la mezcla de reacción. Después de la adición completa del monohidrato de hidrazina, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante otros 40 min. Luego la reacción se dejó enfriar hasta ta y se filtró a través de un lecho de Celite. La torta de filtración se lavó con MeOH (~ 150 mL) y EtOAc (~ 150 mL). El filtrado resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación posterior (3.16 g, 71%) *m/z*: 247.

Método 12**2-[(4-Bromo-3-metoxifenil)diazenil]-2-cianoacetamida**

Se agregó nitrito de sodio (8.54 g, 123.7 mmol) disuelto en agua (100 ml) a una suspensión helada de 4-bromo-3-metoxianilina (25 g, 123.7 mmol) en HCl concentrado (46 ml, 1514 mmol) y agua (100 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se agregaron 2-cianoacetamida (10.40 g, 123.7 mmol) y acetato de sodio trihidrato (84 g, 617 mmol) en agua (1.8 L) y la reacción se dejó en agitación durante toda la noche. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó, dando un sólido anaranjado que se calentó a reflujo en 1.4 L de etanol durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol (100 ml x 3) y se secó para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (34,4 g, 94%). ¹H RMN: 11.70 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 3.90 (s, 3 H); *m/z*: 296.

Métodos 13-14

Los productos intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del método 12 usando el material de partida apropiado.

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
13	2-[(E)-(4-Bromo-3-etoxifenil)diazenil]-2-cianoacetamida	312	4-bromo-3-etoxianilina
14	2-{(E)-[4-Bromo-3-(2-metoxietoxi)fenil]diazenil}-2-cianoacetamida	342	4-bromo-3-(2-metoxietoxi)anilina Método 11

Método 15

4-Amino-6-bromo-7-metoxicinolina-3-carboxamida:

- 5 A una mezcla de 2-((4-bromo-3-metoxifenil) diazenil)-2-cianoacetamida (método 12) (34.4 g, 115.8 mmol) en tolueno (250 ml) en atmósfera de N₂ se le agregó TiCl₄ (51.1 ml, 463 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas antes de dejarla enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre una solución helada de HCl 3 N (~ 600 ml), luego se permitió que la mezcla adquiriera la temperatura
- 10 ambiente y entonces se agitó a 90 °C durante 10 minutos. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con agua (~ 200 mL), etanol (~ 200 mL), éter (~ 200 mL) y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido marrón que se usó sin purificación posterior (30.0 g, 87%). ¹H RMN: 10.30 (s, br, 1 H), 9.95 (s, br, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 4.15 (s, 3 H); m/z 298.

15

Métodos 16-17

Los productos intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del método 15 usando el material de partida apropiado.

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
16	4-Amino-6-bromo-7-etoxicinolina-3-carboxamida	312	2-[(E)-(4-bromo-3-etoxifenil)diazenil]-2-cianoacetamida Método 13

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
17	4-Amino-6-bromo-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carboxamida	342	2-{(E)-[4-bromo-3-(2-metoxietoxi)fenil]diazenil}-2-cianoacetamida Método 14

Método 18

Ácido 6-bromo -4-hidroxi-7-metoxicinolina-3-carboxílico

Se cargó un matraz de 1 L con 4-amino-6-bromo-7-metoxicinolina-3-carboxamida (método 15) (30 g, 101 mmol) y etanol (650 ml). Se agregó una suspensión de hidróxido de potasio (100 g, 1782 mmol) en agua (350 ml) a la reacción y la mezcla se agitó a reflujo durante 9 días. Luego la reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite que se lavó con agua (~ 250 mL). El filtrado resultante se concentró al vacío para eliminar el etanol y la solución acuosa resultante se acidificó con HCl conc. hasta pH ~3. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración al vacío. El sólido resultante se suspendió en 1.4 L de etanol, se calentó hasta 75 °C durante 15 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente lo que proporcionó el precipitado crudo que se recogió mediante filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con etanol (~ 200 mL) y éter dietílico (~ 200 mL) para producir el compuesto del título como un sólido marrón que se usó sin purificación posterior (26.0 g, 86%). ¹H RMN: 14.60 (m, br, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 4.08 (s, 3 H); m/z: 310.

Métodos 19-20

Los productos intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del método 18 usando el material de partida apropiado.

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
19	Ácido 6-bromo-7-etoxi-4-hidroxicinolina-3-carboxílico	314	4-amino-6-bromo-7-etoxicinolina-3-carboxamida Método 16

182

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
20	Ácido 6-bromo-4-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carboxílico	342 (M-H) ⁻	4-amino-6-bromo-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carboxamida Método 17

Método 21**6-Bromo-4-cloro-7-metoxicinolina-3-carboxamida**

A un balón de 1 L cargado con ácido 6-bromo-4-hidroxi-7-metoxicinolina-3-carboxílico (método 18) (14 g, 46.8 mmol) se le agregó SOCl₂ (342 ml) y DMF (1 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas antes de dejarla enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir un residuo que se suspendió en acetona (~ 400 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se le agregó gota a gota amoníaco acuoso (50 ml, 1284 mmol) a través de un embudo de adición y la mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante otros 15 minutos. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con agua (3 x 100 mL) y acetona (3 x 50 mL), se recogió y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (14.00 g, 94%) que se usó sin purificación posterior. ¹H RMN: 8.55 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 4.10 (s, 3 H); m/z: 317.

15

Métodos 22-23

Los productos intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del método 21 usando el material de partida apropiado.

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
22	6-Bromo-4-cloro-7-etoxicinolina-3-carboxamida	331	ácido 6-bromo-7-etoxi-4-hidroxicinolina-3-carboxílico Método 19

183

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
23	6-Bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carboxamida	361	ácido 6-bromo-4-hidroxi-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carboxílico Método 20

Método 24

6-Bromo-4-cloro-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo

- A una suspensión de 6-bromo-4-cloro-7-metoxicinolina-3-carboxamida (método 21) (12 g, 37.9 mmol) en DCM (400 ml) se le agregó POCl_3 (200 ml). Luego se agregó cuidadosamente trietilamina (15 ml) a la mezcla que se agitó a reflujo durante 7 h. Luego la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo crudo se trató cuidadosamente con NaHCO_3 acuoso saturado a 0 °C. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con agua (~ 100 mL), se recogió y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (9.80 g, 87%) que se usó sin purificación posterior. ^1H RMN: 8.71 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 4.30 (s, 3 H); m/z : 299.

Métodos 25-26

- Los productos intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del método 24 usando el material de partida apropiado.

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
25	6-Bromo-4-cloro-7-etoxicinolina-3-carbonitrilo	313	6-bromo-4-cloro-7-etoxicinolina-3-carboxamida Método 22
26	6-Bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carbonitrilo	343	6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carboxamida Método 23

Método 27

4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo

A un balón de 50 mL cargado con una barra de agitación magnética y 4-cloro-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (0.200 g, 0.675 mmol) (método 7) se le agregó etanol anhidro (10 mL), 2,4-difluoroanilina (0.087 g, 0.675 mmol) y ácido acético glacial (~ 100 μ L). Luego la mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C durante 1 h, se enfrió hasta ta y se diluyó con amoníaco acuoso concentrado (~ 5 mL). El producto crudo precipitó de esta mezcla de reacción y se recogió mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner. El sólido se lavó con agua (1 $\times$ 100 mL) y éter dietílico (1 $\times$ 100 mL) para dar el producto crudo que se purificó en 40 g de sílice usando EtOAc como eluyente proporcionando 0.231 g (88%) del compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN: 9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H); m/z 390.

15 **Métodos 28-45**

Los productos intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del método 27 usando los materiales de partida apropiados.

Método	Compuesto	^1H -NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
28	6-Bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]cinolina-3-carboxilato de etilo	10.47 (s, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.06 (d, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 4.57 (q, 2 H), 4.30 (q, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.53 (m, 6 H)	449	6-bromo-4-cloro-7-etoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 8) y 2-fluoro-5-metilanilina
29	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo	9.29 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.18-7.09 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	386	4-cloro-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 7) y 2-fluoro-4-metilanilina

Método	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
30	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo	9.30 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.90-3.87 (m, 5 H), 1.15 (t, 3 H)	407	4-cloro-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 7) y 2-fluoro-3-cloroanilina
31	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo	9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.90 (q, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.19 (t, 3 H)	386	4-cloro-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 7) y 2-fluoro-5-metilanilina
32	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo	9.40 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.00 (d, 1 H), 4.05 (m, 5 H), 3.79 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	423	4-cloro-6,7-dimetoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 7) y 2,3-dicloroanilina
33	6-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxiquinolina-3-carboxilato de etilo	9.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.95 (q, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H)	453	6-bromo-4-cloro-7-etoxicinolina-3-carboxilato de etilo (Método 8) y 2,4-difluoroanilina

196

Método	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
34	6-Bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxicolina-3-carboxilato de etilo		486	6-bromo-4-cloro-7-etoxicolina-3-carboxilato de etilo (Método 8) y 2,3-dicloroanilina
35	6-Bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxicolina-3-carboxilato de etilo		470	6-bromo-4-cloro-7-etoxicolina-3-carboxilato de etilo (Método 8) y 2-fluoro-3-cloroanilina
36	6-Bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cino-3-carboxilato de etilo	9.58 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 4.36 (q, 2 H), 3.88 (q, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H), 1.16 (t, 3 H)	449	6-bromo-4-cloro-7-etoxicolina-3-carboxilato de etilo (Método 8) y 2-fluoro-4-metilanilina
37	6-Bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxicolina-3-carbonitrilo		408	6-bromo-4-cloro-7-metoxicolina-3-carbonitrilo Método 24 y 3-cloro-2-fluoroanilina

VBT

Método	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
38	6-Bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo		388	6-bromo-4-cloro-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 24 y 2-fluoro-4-metilanilina
39	6-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo		392	6-bromo-4-cloro-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 24 y 2,4-difluoroanilina
40	6-Bromo-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo		388	6-bromo-4-cloro-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 24 y 2-fluoro-5-metilanilina
41	6-Bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo		436	6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo Método 26 y 2,4-difluoroanilina

Método	Compuesto	¹ H-NMR (300 MHz)	m/z	Material de partida
42	6-Bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carbonitrilo		432	6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carbonitrilo Método 26 y 2-fluoro-4-metilanilina
43	6-Bromo-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carbonitrilo		432	6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carbonitrilo Método 26 y 2-fluoro-5-metilanilina
44	6-Bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carbonitrilo		453	6-bromo-4-cloro-7-(2-metoxietoxi) cinolina-3-carbonitrilo Método 26 y 3-cloro-2-fluoroanilina
45	6-Bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo		402	6-bromo-4-cloro-7-etoxicinolina-3-carbonitrilo Método 25 y 2-fluoro-4-metilanilina

Los productos intermedios descritos en los métodos 37-45 también se pueden preparar en dos pasos a partir de los productos intermedios de los métodos 21-23, usando el

189

procedimiento de adición de anilina descrito para el ejemplo 54, seguido de la conversión de la amida en el nitrilo descrita en el método 24.

Método 46

5 1-(2-Amino-5-bromo-4-etoxifenil)etanona

Un balón de tres cuellos de 1 L equipado con un condensador de reflujo y un embudo de adición se cargó con una barra de agitación magnética, clorhidrato de 4-bromo-3-etoxianilina (25 g, 100 mmol) y tolueno anhidro (300 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregaron gota a gota a la reacción 100 mL de una solución de tricloruro de boro 1 M en DCM a través del embudo de adición. Después que la adición del tricloruro de boro se completó, se agregó acetonitrilo (6.56 mL, 125 mmol) seguido de la adición gota a gota de 110 mL de una solución 1 M de TiCl_4 en DCM. La mezcla de reacción heterogénea resultante se calentó a reflujo durante 16 h antes de dejarla enfriar hasta ta. La mezcla de reacción cruda se vertió cuidadosamente sobre $\text{HCl}_{(aq)}$ 2 M (~ 250 mL) y la mezcla de
10 reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta ta el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6 mediante la adición cuidadosa de $\text{NaOH}_{(aq)}$ 2 N. Los sólidos se filtraron y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 × 1000 mL). El extracto orgánico combinado se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo como un aceite oscuro. Se agregó MeOH (~ 100 mL) al aceite crudo y el producto deseado precipitó y se recogió
15 mediante filtración al vacío usando un embudo Buchner para producir 10.9 g (42%) del compuesto del título como un sólido marrón. m/z 259.

Método 47

25 7-Etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo

A un balón de 50 mL cargado con una barra de agitación magnética y 6-bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]cinolina-3-carboxilato de etilo (0.100 g, 0.223 mmol) (método 28) se le agregaron 2.5 mL de dimetilacetamida anhidra. Se agregaron a la reacción $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 mg, 0.55 mmol), BINAP racémico (70 mg, 0.11 mmol), carbonato de cesio
30 (150 mg, 0.45 mmol) y 1-metilpiperazina (0.334 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 4 h antes de enfriarla hasta ta y filtrarla a través de una almohadilla de tierras diatomeas. El filtrado se concentró al vacío dando el producto crudo que se purificó en 12 g

190

de sílice usando EtOAc/MeOH (4:1) como eluyente produciendo 0.033 g (32%) del compuesto del título como un sólido amarillo. m/z 468.

Métodos 48-83

- 5 Los productos intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento del método 47 usando los materiales de partida apropiados. Algunos productos intermedios se prepararon usando *tert*-butóxido de sodio en lugar de carbonato de cesio, o 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) en lugar de BINAP.

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
48	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo	472	6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxycinolina-3-carboxilato de etilo (Método 33)
49	4-[(2,3-Diclorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo	505	6-bromo-4-[(2,3-diclorofenil)amino]-7-etoxycinolina-3-carboxilato de etilo (Método 34)
50	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo	489	6-bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-etoxycinolina-3-carboxilato de etilo (Método 35)
51	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo	469	6-bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carboxilato de etilo (Método 36)

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
52	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-propan-2-ilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo	501	6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxycinolina-3-carboxilato de etilo (Método 33)
53	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-etoxi-6-(4-etilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxilato de etilo	486	6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-etoxycinolina-3-carboxilato de etilo (Método 33)
54	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	428	6-bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo Método 37
55	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo	435	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo Método 38
56	6-(4- <i>tert</i> -Butilpiperazin-1-il)-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo	449	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo Método 38

1912

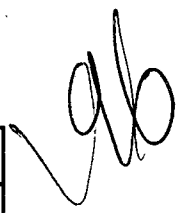
Método	Compuesto	m/z	Material de partida
57	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	411	6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo Método 39
58	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	407	6-bromo-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo Método 40
59	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo	435	6-bromo-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo Método 40
60	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	407	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carbonitrilo Método 38
61	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	456	6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo Método 41

193

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
62	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	451	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo Método 42
63	4-[(2-Fluoro-5-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	451	6-bromo-4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo Método 43
64	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	472	6-bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo Método 44
65	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo	483	6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-(2-metoxietoxi)cinolina-3-carbonitrilo Método 41
66	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-isopropilpiperazin-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	449	6-bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo Método 45

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
67	7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	435	6-bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo Método 45
68	6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo	435	6-bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo Método 45
69	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-[4-(2-metoxietil)piperazin-1-il]cinolina-3-carbonitrilo	451	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38
70	6-(5,6-Dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	431	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38
71	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	433	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38
72	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-morfolin-4-ilcinolina-3-carbonitrilo	394	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
73	6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	421	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38
74	6-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	422	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38
75	6-[4-(2-{[<i>tert</i> -Butil(dimetil)silil]oxi}etil)piperazin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	551	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38 y 1-(2-{[<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi}etil)piperazina Método 89
76	6-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	435	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38
77	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)cinolina-3-carbonitrilo	421	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38
78	6-[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	421	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38



Método	Compuesto	m/z	Material de partida
79	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]cinolina-3-carbonitrilo	475	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38
80	6-[4-(2-{[<i>tert</i> -Butil(dimetil)silil]oxi}etil)piperazin-1-il]-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo	565	6-bromo-7-etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]cinolina-3-carbonitrilo Método 45 y 1-(2-{[<i>tert</i> -butil(dimetil)silil]oxi}etil)piperazina Método 89
81	4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	425	6-bromo-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 39
82	4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	441	6-bromo-4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 37
83	4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-piperazin-1-ilcinolina-3-carbonitrilo	393	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38

Método 84

4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-piridin-4-ilcinolina-3-carbonitrilo

- A una mezcla de 6-bromo-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo (método 38, 0.25 g, 0.65 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0.159 g, 1.29 mmol) y K₂CO₃ (0.357 g, 2.58 mmol) en DMA (3.0 ml) y agua (0.30 ml), se le agregó Pd(Ph₃P)₄

- 84 -

(0.224 g, 0.19 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de argón a 90 °C durante 12 horas, se enfrió, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). El extracto orgánico combinado se secó (MgSO₄), se filtró y el residuo se purificó con cromatografía en sílice (EtOAc) para dar 0.175 g (64%) del producto. *m/z* 386.

5

Método 85

El producto intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento del método 84 usando los materiales de partida apropiados.

Método	Compuesto	<i>m/z</i>	Materiales de partida
85	4-{3-Ciano-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolin-6-il}-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	490	6-bromo-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo Método 38 y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo

10 **Método 86**

4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo

A una solución de 4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxi-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)cinolina-3-carbonitrilo (método 88, 200 mg, 0.51 mmol) en dicloroetano (5 mL), acetona (0.566 mL, 7.70 mmol) y ácido acético (0.147 mL, 2.57 mmol) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (544 mg, 2.57 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en sílice (MeOH/EtOAc (1:1)) para dar 120 mg (50%) del producto. *m/z* 432.

20

Método 87

El producto intermedio siguiente se preparó de acuerdo con el procedimiento del método 86 usando los materiales de partida apropiados.

Método	Compuesto	m/z	Material de partida
87	6-[1-(2-{[<i>tert</i> -Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxicinolina-3-carbonitrilo	549	4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)cinolina-3-carbonitrilo Método 88 y (<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)acetaldehído

Método 88

- 5 4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxi-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)cinolina-3-carbonitrilo

Una solución de 4-(3-ciano-4-(2-fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxicinolin-6-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (método 85, 600 mg, 1.23 mmol) en CH₂Cl₂ (4.9 mL) y ácido trifluoroacético (4.9 mL, 63.6 mmol) se agitó durante 2 horas. La mezcla de
10 reacción se concentró a presión reducida, se hizo azeótropa con cloroformo para eliminar el ácido trifluoroacético y el residuo se purificó con HPLC en fase reversa (MeCN/agua) para dar 302 mg (63%) del producto. *m/z* 390.

Método 89

- 15 1-(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)piperazina

Una mezcla de 4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (método 90, 2.1 g, 5.55 mmol) y Pd/C (0.059 g, 0.55 mmol) en metanol (30 mL) se agitó en atmósfera de H₂ (g) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida para dar 1.20 g, (88%) de un aceite
20 amarillo. ¹H RMN: CD₃Cl 3.74 (t, 2 H), 2.90 (m, 4 H), 2.51 (m, 6 H), 0.88 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H).

Método 90

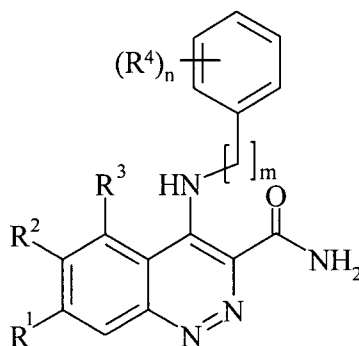
- 86 -

4-(2-{{*tert*-Butil (dimetil)silil}oxi}etil)piperazina-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla de 1-piperazinacarboxilato de bencilo (1.751 mL, 9.08 mmol) y 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído (1.209 mL, 9.99 mmol), en MeOH (5 mL) y dicloroetano (5 mL) se agitó durante 20 minutos con tamices moleculares de 4 Å. La mezcla se agregó a una
5 solución de triacetoxiborohidruro de sodio (4.81 g, 22.70 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se agregó a bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía en sílice (EtOAc/MeOH) para dar 2.10 g (61%) de un aceite transparente. ¹H RMN: 7.34 (m, 5 H),
10 5.05 (s, 2 H), 3.67 (t, 2 H), 3.36 (m, 4 H), 2.40 (m, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 0.02 (s, 6 H).

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

R¹ y **R²** se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxí, 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, *N*-(C₁₋₆alquil)-*N*-(C₁₋₆alcoxi)amino, C₁₋₆alcanoilamino, *N*-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂carbamoilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, *N*-(C₁₋₆alquil)sulfamoilo, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo, donde **R¹** y **R²**, independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más **R⁵**; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de **R⁶**;

R³ es hidrógeno o halo;

m es 0 ó 1;

R⁴ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxí, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

o donde si dos grupos **R⁴** están en carbonos adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico; donde dicho anillo carbocíclico o

heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^7 ; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^8 ;

n es 0-5; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

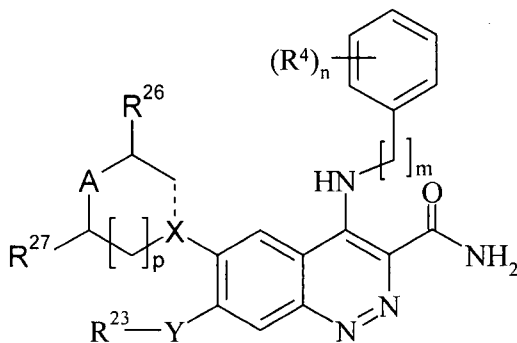
- 5 R^5 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbocicilil- R^9 - o heterocicilil- R^{10} -; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{11} ; y donde si dicho heterocicililo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{12} ;
- 10 R^6 y R^{12} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^6 y R^{12} , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{13} ;
- 15 R^{13} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, N -(C_{1-6} alquil)- N -(C_{1-6} alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbocicilil- R^{14} - o heterocicilil- R^{15} -; donde R^{13} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterocicililo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{17} ;
- 20 R^9 , R^{10} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O) $_s$ -, -SO $_2$ N(R^{21})- o -N(R^{22})SO $_2$ -; donde R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-6} alquilo y s es 0-2;
- 25
- 30

902

R^8 y R^{17} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R^7 , R^{11} y R^{16} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N -metil- N -etilamino, acetilamino, N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, N -metil- N -etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N -metilsulfamoilo, N -etilsulfamoilo, N,N -dimetilsulfamoilo, N,N -dietilsulfamoilo o N -metil- N -etilsulfamoilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (IA):



fórmula (IA)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

--- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

si --- es un enlace simple, entonces X se selecciona de CR^{24} y N;

si --- es un enlace doble, entonces X es C;

Y se selecciona de O y S;

A se selecciona de O, S, NR^{25} y $CR^{28}R^{29}$;

p es 0-2;

m es 0 ó 1;

R^4 se selecciona independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{2-4} alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino,

203

dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o

5 *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

o donde si dos grupos R^4 están en carbonos adyacentes, pueden formar opcionalmente un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico; donde dicho anillo carbocíclico o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^7 ; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar

10 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^8 ;

n es 0-5; donde los valores de R^4 son iguales o diferentes;

R^7 puede seleccionarse independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, 15 dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

20 R^8 puede seleccionarse independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

R^{23} se selecciona de H y C_{1-6} alquilo donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con C_{1-6} alcoxi;

25 R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{28} se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y C_{1-6} alquilo;

R^{25} puede seleccionarse de hidrógeno, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcanoilo, donde C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcanoilo pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^{30} ;

o R^{25} y R^{27} junto con el átomo al cual están unidos pueden formar opcionalmente un 30 anillo heterocíclico; donde dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{35} ; y donde si dicho anillo heterocíclico contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{36} ;

204

- 91 -

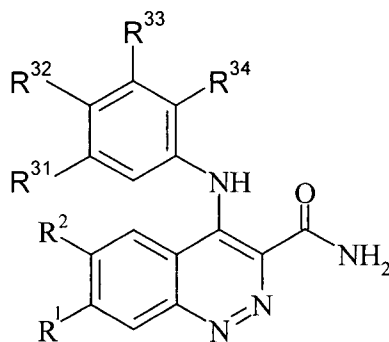
R^{29} puede seleccionarse de hidrógeno y amino, donde amino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-6} alquilo;

R^{30} puede seleccionarse de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo y *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo;

R^{35} puede seleccionarse independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, acetilamino, *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo, *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N,N*-dietilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *N*-metilsulfamoilo, *N*-etilsulfamoilo, *N,N*-dimetilsulfamoilo, *N,N*-dietilsulfamoilo o *N*-metil-*N*-etilsulfamoilo; y

R^{36} puede seleccionarse de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcocycarbonilo, carbamoilo, *N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, *N,N*-(C_{1-6} alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo.

3. Un compuesto de fórmula (IB):



fórmula (IB)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxi, 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, $N-(C_{1-6}$ alquil)- $N-(C_{1-6}$ alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino,
5 $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclilo o heterociclilo, donde R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R^5 ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado
10 de R^6 ;

R^5 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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, $N-(C_{1-6}$ alquil)- $N-(C_{1-6}$ alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo,
15 $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclil- R^9 o heterociclil- R^{10} ; donde R^5 puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{11} ; y donde si dicho heterociclilo contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo
20 seleccionado de R^{12} ;

R^6 y R^{12} se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo; donde R^6 y R^{12} , independientemente uno de otro, pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono
25 con uno o más R^{13} ;

R^{13} se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxi, 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, $N-(C_{1-6}$ alquil)- $N-(C_{1-6}$ alcoxi)amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo,
30 $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, carbociclil- R^{14} o heterociclil- R^{15} ; donde R^{13} puede estar opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más R^{16} ; y donde si dicho heterociclilo

700b

contiene una porción -NH- ese nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de R^{17} ;

R^9 , R^{10} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de un enlace directo, -O-, -N(R^{18})-, -C(O)-, -N(R^{19})C(O)-, -C(O)N(R^{20})-, -S(O)₂-, -SO₂N(R^{21})- o -N(R^{22})SO₂-; donde

5 R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₆alquilo y s es 0-2;

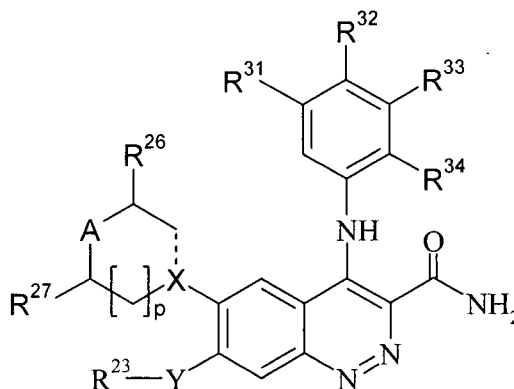
R^{17} se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆alquilsulfonilo, C₁₋₆alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₆alquil)carbamoilo, bencilo, benciloxicarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

10 R^{11} y R^{16} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, 15 fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo o N-metil-N-etilsulfamoilo; y

R^{31} , R^{32} , R^{33} y R^{34} se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno, halo y C₁₋₄alquilo.

20

4. Un compuesto de fórmula (IC):



fórmula (IC)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

25

--- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

si --- es un enlace simple, entonces X se selecciona de CR²⁴ y N;

si --- es un enlace doble, entonces X es C;

Y se selecciona de O y S;

A se selecciona de O, S, NR²⁵ y CR²⁸R²⁹;

p es 0-2;

5 R²³ es C₁₋₆alquilo;

R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁸ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y C₁₋₆alquilo;

R²⁵ puede seleccionarse de hidrógeno, C₁₋₆alquilo y C₁₋₆alcanoilo donde C₁₋₆alquilo y C₁₋₆alcanoilo pueden estar opcionalmente sustituidos en el carbono con uno o más R³⁰;

10 R²⁹ puede seleccionarse de hidrógeno y amino opcionalmente sustituido con uno o más C₁₋₆alquilo;

R³⁰ puede seleccionarse de halo, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinoilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino,

15 N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, fenilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo y N-metil-N-etilsulfamoilo; y

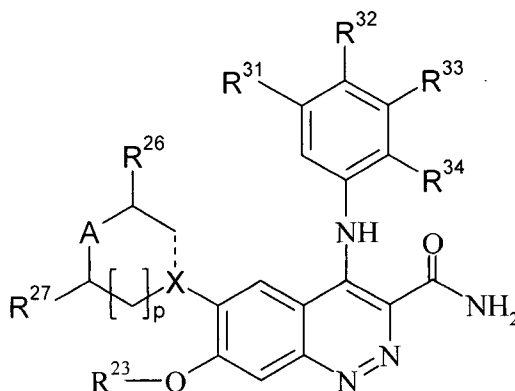
20 R³¹ se selecciona de hidrógeno y C₁₋₄alquilo;

R³² se selecciona de hidrógeno, halo y C₁₋₄alquilo;

R³³ se selecciona de hidrógeno y halo; y

R³⁴ se selecciona de halo.

25 5. Un compuesto de fórmula (ID):



708

- 95 -

fórmula (ID)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

--- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

si --- es un enlace simple, entonces X se selecciona de CH y N;

5 si --- es un enlace doble, entonces X es C;

A se selecciona de O, NR²⁵ y CHR²⁹;

p es 0-2;

R²³ se selecciona de metilo y etilo;

10 R²⁵ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, 1-metoxi-2-etilo, 1-hidroxi-2-etilo, 1,1,1-trifluoro-2-etilo, 2-hidroxi-1-propionilo y mesilo;

R²⁶ y R²⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, de hidrógeno y metilo;

R²⁹ puede ser dimetilamino;

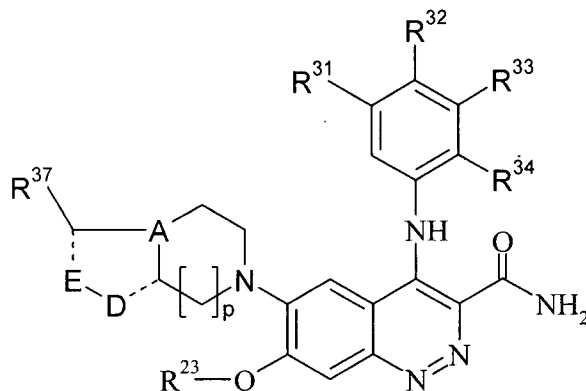
R³¹ se selecciona de hidrógeno y metilo;

R³² se selecciona de hidrógeno, fluoro y metilo;

15 R³³ se selecciona de hidrógeno y cloro; y

R³⁴ se selecciona de fluoro y cloro.

6. Un compuesto de fórmula (IE):

**fórmula (IE)**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

--- se selecciona de un enlace simple y un enlace doble;

A se selecciona de N y CH;

D se selecciona de N, NH, CH y CH₂;

25 E se selecciona de N, NH, CH y CH₂;

p es 0-1;

209

R^{23} se selecciona de C_{1-6} alquilo;

R^{31} se selecciona de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^{32} se selecciona de hidrógeno, halo y C_{1-4} alquilo;

R^{33} se selecciona de hidrógeno y halo; y

5 R^{34} es halo; y

R^{37} se selecciona de H y OH.

7. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionados de:

10 7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida;

4-(2-Fluoro-4-metilfenilamino)-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida;

15 4-[(2,4-Difluorofenil)amino]-7-metoxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)cinolina-3-carboxamida;

6-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-7-metoxycinolina-3-carboxamida;

4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-7-metoxycinolina-3-carboxamida;

20 7-Etoxi-4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]cinolina-3-carboxamida;

4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-6-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-7-metoxycinolina-3-carboxamida;

25 Clorhidrato de 4-[(2-fluoro-4-metilfenil)amino]-6-(1-isopropilpiperidin-4-il)-7-metoxycinolina-3-carboxamida;

4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-7-metoxycinolina-3-carboxamida; y

4-[(2-Fluoro-4-metilfenil)amino]-6-{4-[(2R)-2-hidroxipropanoil]piperazin-1-il}-7-metoxycinolina-3-carboxamida.

30

8. Un compuesto de fórmula (I) como los de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento.

9. Un compuesto de fórmula (I), como los de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto inhibitorio de la quinasa CSF-1R en un animal de sangre caliente como un ser humano.

5

10. Un compuesto de fórmula (I), como los de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un efecto anticancerígeno en un animal de sangre caliente como un ser humano.

10

11. Un compuesto de fórmula (I) como los de las reivindicaciones 1-7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores de mama, ovario, vejiga, cuello uterino, endometrio, próstata, pulmón, riñón y pancreático; neoplasias hematológicas inclusive síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma no hodgkiniano, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y leucemia linfocítica crónica; y glioma, carcinoma de células escamosas del esófago, melanoma maligno uveal y linfoma folicular.

15

12. Un método para tratar el cáncer que comprende proporcionar un sujeto que corra el riesgo de que se le diagnostique cáncer o de presentar síntomas de cáncer y administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que contenga un compuesto de fórmula (I) como los de las reivindicaciones 1-7.

20

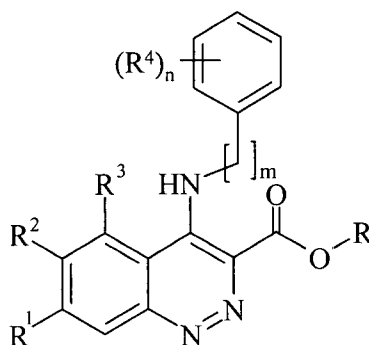
13. Un método para inhibir la quinasa CSF-1R que comprende proporcionar una quinasa CSF-1R y un compuesto de fórmula (I) como los de las reivindicaciones 1-7, y mezclarlos en condiciones tales que se inhiba la quinasa CSF-1R.

25

14. Un proceso para producir un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los de las reivindicaciones 1-7 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):

30

- 98 -



(V)

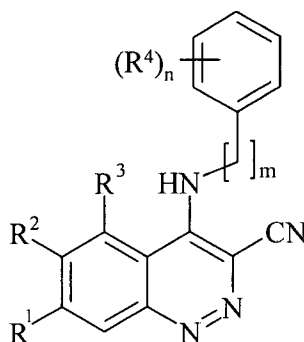
donde R es C₁₋₆alquilo con formamida y una base, de modo que se forme un compuesto de fórmula (I);

5 y opcionalmente después:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) eliminar todos los grupos protectores; o
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

10 15. El proceso de la reivindicación 14, donde R se selecciona de metilo y etilo.

16. Un proceso para producir un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los de las reivindicaciones 1-7 que comprende hidrólisis de un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

de modo que se forme un compuesto de fórmula (I);

y opcionalmente después:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- 20 ii) eliminar todos los grupos protectores; o

- 99 -

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

17. El proceso de la reivindicación 16, donde dicha hidrólisis se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con un hidróxido metálico y un alcohol terciario.

5

18. El proceso de la reivindicación 17, donde dicho hidróxido metálico es hidróxido de potasio.

19. El proceso de la reivindicación 17, donde dicho alcohol terciario es alcohol tert-butílico.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2008/000256

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D237/28 A61K31/502 A61P35/00

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)

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/124996 A (SUPERGEN INC [US]; BEARSS DAVID J [US]; VANKAYALAPATI HARIPRASAD [US];) 23 November 2006 (2006-11-23) cited in the application pages 4,24; compound 1 -----	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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

2 May 2008

Date of mailing of the international search report

14/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2008/000256

228

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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 12-13 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/000256

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006124996 A	23-11-2006	US 2006264439 A1	23-11-2006

2/5



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

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 presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

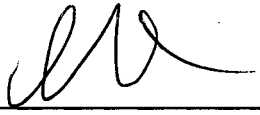
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-077326- -00000-0000

Fecha: 2009-07-24 16:52:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 215

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

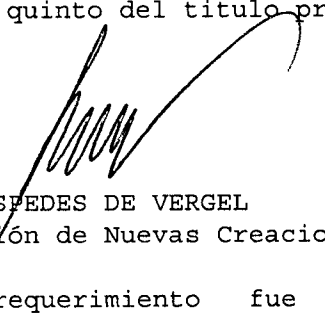
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 77326
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/000256
	Fecha inicio fase nacional	25/08/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10786

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 SET. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	9 77326
	Solicitud internacional	PCT/GB2008/000256
	Fecha inicio fase nacional	25/08/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	-# 10737

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 25 SET. 2009
adpall