



CSA461082
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-40881

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

COMPUESTOS DE BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE

HISTONA DEACETILASA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/454 // A61P35/00

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

22/04/2008

(FORMA P 10)



Oficina de Comunicaciones

QE

OL

PETITORIO

AS: 106.821



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-040881- -00000-0000

Fecha: 2008-04-22 16:25:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE(YI) Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 153

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

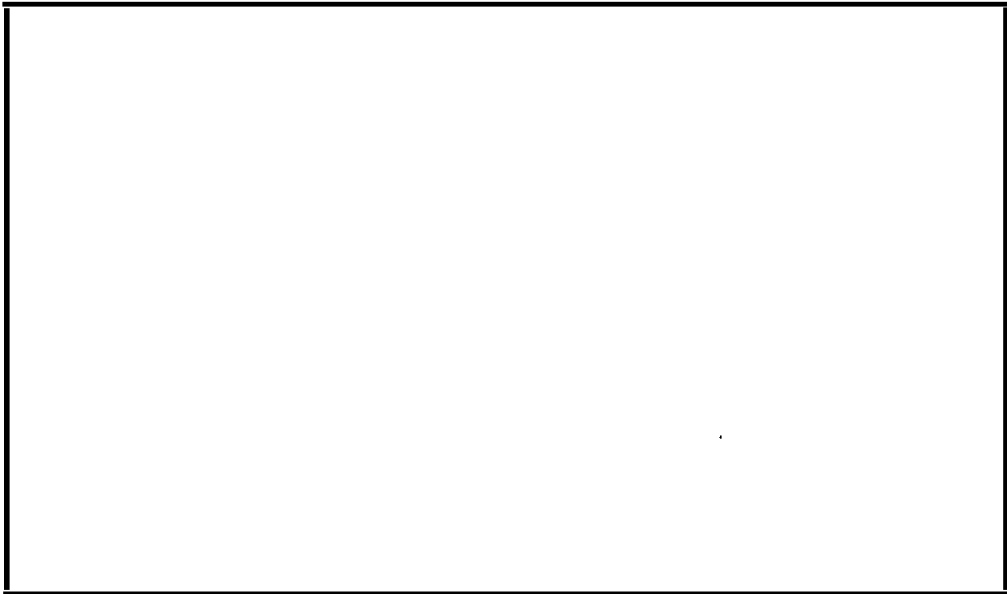
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: David Michael ANDREWS, Elaine Sophie Elizabeth STOKES, Andrew TURNER, Michael James WARING. Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca, R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, GB (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña (Respectivamente).		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2006/003838</u>		Fecha <u>17-10-2006</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 2007/045844 A1</u>		Fecha <u>26-04-2007</u>	
6 Título (54): <u>COMPUESTOS DE BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE HISTONA DEACETILASA</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K31/454 // A61P35/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	19-10-2005	0521244.4
SI ☒ NO ☐			
9 Comprobante de pago No. <u>08-17.966</u> Fecha <u>17-04-2008</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$501.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:


C.C. 80410337 de Usaquén TP. 57492 del C.S.J.

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-040881- -00000-0000

Fecha: 2008-04-22 16:25:56 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 153

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 17,965
FECHA : FEBRERO 28 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3535362	28/02/2008	23,935,600.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

4

PATENTE ☒ PCT/GB2006/003838

MODELO DE UTILIDAD ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO COMPUESTOS DE BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE HISTONA DEACETILASA

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____

FECHA DE SOLICITUD _____

ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____

FECHA DE CONCESION _____

VIGENCIA DESDE _____

HASTA _____

PRORROGA _____

CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) DAVID MICHAEL ANDREWS, ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES, ANDREW TURNER,

OTROS MICHAEL JAMES WARING.

OFICINA DE COMUNICACIONES

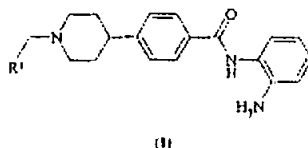
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional:			
(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB			
(72) Inventor(es): David Michael ANDREWS, Elaine Sophie Elizabeth STOKES, Andrew TURNER, Michael James WARING.			
(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0521244.4	19-10-2005	GB
(85) Fecha inicio fase nacional: 19-05-2008		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 26-04-2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 17-10-2006		No. Publicación: WO 2007/045844 A1	
No. de solicitud: PCT/GB2006/003838			

FIGURA CARACTERÍSTICA
6 x 6 cm

(54) Título: COMPUESTOS DE BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE HISTONA DEACETILASA

(55) Reivindicaciones:

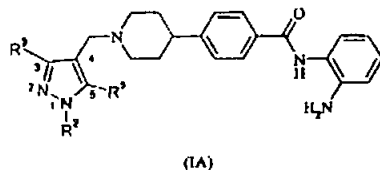
1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde R¹ es un anillo pirazol C-enlazado, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de C₁-alquilo, C₃-alcoilo, C₁-alcoxi y C₃-alcoilo, o su sal farmacéuticamente aceptable.

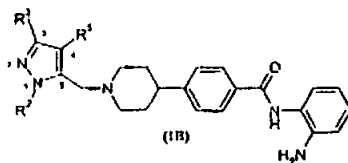
CONTINUA AL RESPALDO ...

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IA)



donde R^2 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{3-4} cicloalquilo, y R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{3-4} cicloalcoxi; o su sal farmacéuticamente aceptable.

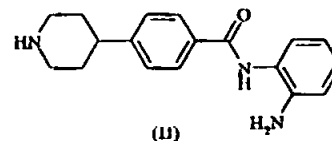
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IB)



donde R^2 , R^3 y R^5 son como se definen en la reivindicación 2; o su sal farmacéuticamente aceptable.

19. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, proceso que comprende cualquiera de las dos:

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



en donde la fracción anilina puede protegerse apropiadamente; con un compuesto de la Fórmula (III)

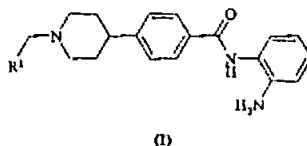


en la presencia de un agente reductor, en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1; o

(21) No. de solicitud: 08-40881 (22) Fecha de solicitud: 22-04-2008 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais 0521244.4 19-10-2005 GB	(51) Int Cl: A61K 31/454 ; A61P 35/00 (71) Solicitante (s): ASTRAZENECA AB (72) Inventor(es): David Michael ANDREWS, Elaine Sophie Elizabeth STOKES, Andrew TURNER, Michael James WARING. (74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
(85) (85) Fecha inicio fase nacional: 19-05-2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17-10-2006 No. de solicitud: PCT/GB2006/003838	(87) Publicación internacional Fecha: 26-04-2007 No. publicación: WO 2007/045844 A1
(54) Título: COMPUESTOS DE BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE HISTONA DEACETILASA	

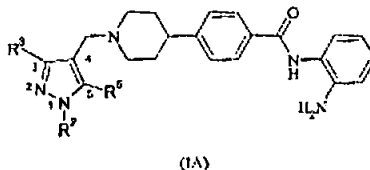
(55) Reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en donde R¹ es un anillo pirazol C-enlazado, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de C₁-4alquilo, C₃-4cicloalquilo, C₁-4alcoxi y C₃-4cicloalcoxi; o su sal farmacéuticamente aceptable.

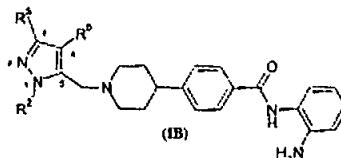
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IA)



donde R² es hidrógeno, C₁-4alquilo o C₃-4cicloalquilo, y

R³ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁-4alquilo, C₃-4cicloalquilo, C₁-4alcoxi o C₃-4cicloalcoxi; o su sal farmacéuticamente aceptable.

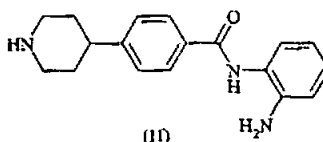
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IB)



donde R², R³ y R⁵ son como se definen en la reivindicación 2; o su sal farmacéuticamente aceptable.

19. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, proceso que comprende cualquiera de las dos:

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



en donde la fracción anilina puede protegerse apropiadamente; con un compuesto de la Fórmula (III)



en la presencia de un agente reductor, en donde R¹ es como se define en la reivindicación 1; o

7

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
26 April 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/045844 A1(51) International Patent Classification:
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4TG (GB).(21) International Application Number:
PCT/GB2006/003838(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 17 October 2006 (17.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0521244.4 19 October 2005 (19.10.2005) GB(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

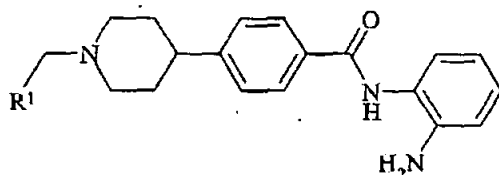
(75) Inventors/Applicants (for US only): ANDREWS, David,
Michael [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley
Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB). STOKES,
Elaine Sophie Elizabeth [GB/GB]; AstraZeneca R &
D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10
4TG (GB). TURNER, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca
R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire
SK10 4TG (GB). WARING, Michael, James [GB/GB];(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

Published:

— with international search report

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

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



(I)

(57) Abstract: The invention concerns benzamide compounds of formula (I), wherein R¹ is a C-linked pyrazole ring, which is optionally substituted by one or more groups selected from C₁₋₄alkyl, C₃₋₄cycloalkyl, C₁₋₄alkoxy and C₃₋₄cycloalkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug form thereof. The invention also concerns processes for the preparation of such compounds, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use as an antiproliferative agent in the prevention or treatment of tumours or other proliferative conditions, which are sensitive to the inhibition of histone deacetylase (HDAC).

WO 2007/045844 A1

BENZAMIDE COMPOUNDS USEFUL AS HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

This invention concerns certain novel benzamide compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are potent inhibitors of the enzyme histone deacetylase (HDAC). The invention also relates to processes for the manufacture of these novel benzamide compounds, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapeutic methods, for example in the manufacture of medicaments to inhibit HDAC in a warm-blooded animal, such as man.

HDAC activity has been associated with a number of disease states, such as cancer (Marks *et al.*, *Nature Reviews*, 1, 194-202, (2001)), cystic fibrosis (Li, S. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 274, 7803-7815, (1999)), Huntingtons chorea (Steffan, J. S. *et al.*, *Nature*, 413, 739-743, (2001)) and sickle cell anaemia (Gabbianelli, M. *et al.*, *Blood*, 95, 3555-3561, (2000)). Accordingly, the invention also extends to methods of treating any of the aforementioned diseases using the benzamide compounds of the present invention, as well as to the use of these benzamide compounds in the manufacture of a medicament for the treatment of these disease states.

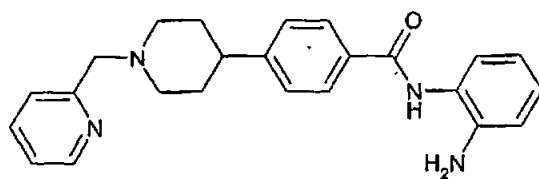
In the eukaryotic cell, DNA is routinely compacted to prevent transcription factor accessibility. When the cell is activated this compacted DNA is made available to DNA-binding proteins, thereby allowing the induction of gene transcription (Beato, M., *J. Med. Chem.*, 74, 711-724 (1996); Wolffe, A. P.,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

Histone Deacetylases (HDACs) are zinc-containing enzymes which catalyse the removal of acetyl groups from the ϵ -amino termini of lysine residues clustered near the amino terminus of nucleosomal histones. HDACs may be divided into two classes, the first (HDAC 1, 2, 3 and 8) represented by yeast Rpd3-like proteins, and the second (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 and 10) represented by yeast Hda1-like proteins. The reversible process of

- 2 -

acetylation is known to be important in transcriptional regulation and cell-cycle progression. In addition, HDAC deregulation has been associated with several cancers and HDAC inhibitors, such as Trichostatin A (a natural product isolated from *Streptomyces hygroscopicus*), have been shown to exhibit significant cell growth inhibition and anti-tumour effects (Meinke, P. T., *Current Medicinal Chemistry*, 8, 211-235 (2001)). Yoshida *et al.*, (*Exper. Cell Res.*, 177, 122-131 (1988)) teach that Trichostatin A causes the arrest of rat fibroblasts at the G1 and G2 phases of the cell cycle, thereby implicating the role of HDAC in the regulation of the cell cycle. Furthermore, Trichostatin A has been shown to induce terminal differentiation, inhibit cell growth, and prevent the formation of tumours in mice (Finnin *et al.*, *Nature*, 401, 188-193 (1999)).

It is known from the published International Patent Application Numbers WO 03/087057 and WO 03/092686 that certain benzamide derivatives are inhibitors of HDAC. One particular compound disclosed in WO 03/087057 is *N*-(2-aminophenyl)-4-[1-(pyrid-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]benzamide [1] (the structure of which is shown below).

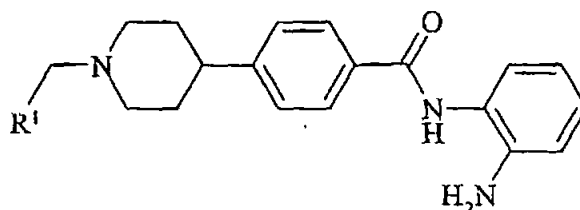


(1)

It has now been found that certain benzamide derivatives that bear an optionally substituted pyrazole group instead of the pyridyl group are potent inhibitors of HDAC. In addition, particular compounds of the present invention have also been found to possess other favourable pharmaceutical properties, including advantageous cell or *in-vivo* potency, advantageous DMPK properties (for example, a favourable bioavailability profile and/or favourable free-plasma levels and/or a favourable half life and/or a favourable volume of distribution), as well as good or enhanced solubility. In addition, the benzamide derivatives of the present invention generally show a particularly low activity in a hERG-encoded Potassium Channel Inhibition Assay, which is an indicator of undesirable and serious cardiovascular side effects in the clinic.

According to the present invention there is provided a compound of formula (I):

- 3 -



(I)

wherein R^1 is a carbon-linked pyrazole ring, which is optionally substituted by one or more groups selected from C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy and C_{3-4} cycloalkoxy;
 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

It is to be understood that certain compounds of Formula (I) defined above may exhibit the phenomenon of tautomerism. It is to be understood that the present invention includes in its definition any such tautomeric form, or a mixture thereof, which possesses the above-mentioned activity, and is not to be limited merely to any one tautomeric form
 10 utilised within the formulae drawings or named in the Examples.

Where optional substituents are selected from "one or more" substituent 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.

Suitable optional substituents for R^1 may be present on any available carbon or
 15 nitrogen atoms within the pyrazole ring.

R^1 suitably carries from 1 to 3 substituent groups. Alternatively, R^1 is unsubstituted.

As used herein, the term "alkyl" refers to straight or branched chains. The term "cycloalkyl" includes ring structures, but may additionally include chains in the form of
 20 cycloalkyl-alkyl groups. By analogy, the terms "alkoxy" and "cycloalkoxy" comprise alkyl, cycloalkyl or cycloalkyl-alkyl groups linked through an oxygen atom.

Suitable C_{1-4} alkyl or C_{3-4} cycloalkyl substituents for R^1 include methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, or cyclopropylmethyl.

Suitable C_{1-4} alkoxy and C_{3-4} cycloalkoxy substituents for R^1 include methoxy,
 25 ethoxy, propoxy, cyclopropoxy, cyclobutoxy, or methylcyclopropoxy.

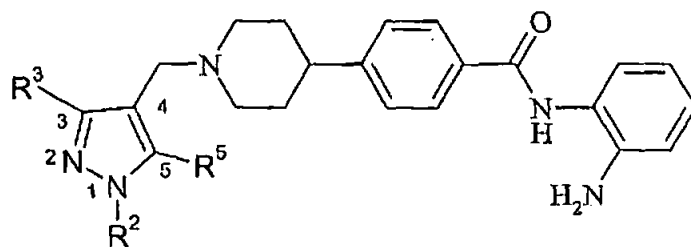
In a particular embodiment of the invention, R^1 is a carbon-linked pyrazole ring, which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups selected from C_{1-4} alkyl or C_{1-4} alkoxy.

- 4 -

In a further embodiment of the invention, R^1 is a carbon-linked pyrazole ring, which is optionally substituted by 1, 2 or 3 groups selected from C_{1-2} alkyl or C_{1-2} alkoxy.

Examples of R^1 groups include pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, 1-methylpyrazol-4-yl, 3-ethylpyrazol-4-yl, 1,3-dimethylpyrazol-5-yl, 1,3-dimethylpyrazol-4-yl, 1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl, 1,3-dimethyl-5-methoxypyrazol-4-yl, 1,5-dimethylpyrazol-4-yl, 1-ethyl-5-methylpyrazol-4-yl, 1-ethylpyrazol-4-yl, and 1-ethyl-3-methylpyrazol-4-yl (subject to tautomerism where possible).

In a further embodiment of the invention, compounds of formula (I) comprise compounds of formula (IA)



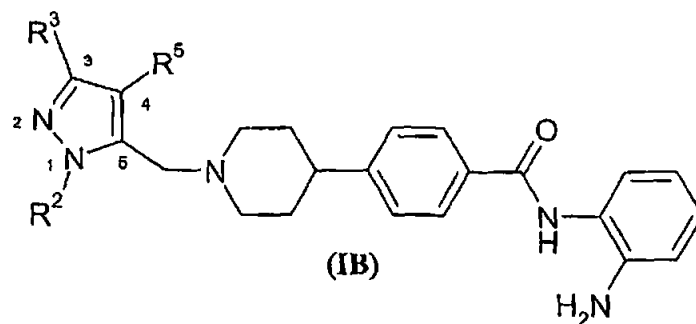
(IA)

where R^2 is hydrogen, C_{1-4} alkyl or C_{3-4} cycloalkyl, and

R^3 and R^5 are independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxy or C_{3-4} cycloalkoxy.

It will be appreciated that the ring atoms of the pyrazole portion of the molecule of formula (IA) are generally numbered as shown in the diagram above. However, the molecule is subject to tautomerism in the case where R^2 is hydrogen, where the switching of hydrogen groups from one nitrogen of the pyrazole ring to the other, means that substituted pyrazoles, where at least one of R^3 or R^5 is other than hydrogen, are inevitably mixtures of each tautomer, and that R^3 and R^5 are therefore deemed to be interchangeable.

In an alternative embodiment, the invention provides a compound of formula (IB)



(IB)

- 5 -

where R^2 , R^3 and R^5 are as defined above in relation to formula (IA)

Again, it will be appreciated that the pyrazole portion of the molecule of formula (IB) is generally numbered according to that delineated in the diagram above. However, as for the compounds of formula (IA) discussed above, the molecule is also subject to tautomerism when R^2 is hydrogen.

Particular examples R^2 include hydrogen, methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, methylcyclopropyl or cyclobutyl.

For instance, R^2 is hydrogen, methyl, ethyl, propyl or cyclopropyl.

In a particular embodiment, R^2 is hydrogen, methyl or ethyl.

In a further embodiment, R^2 is hydrogen or methyl.

Particular examples of groups R^3 and R^5 are hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, methoxy, ethoxy, propoxy or cyclopropoxy.

Particular examples of groups R^3 or R^5 include hydrogen, methyl, ethyl or methoxy.

Suitably, no more than one group R^3 or R^5 is a C_{1-4} alkoxy.

In a particular embodiment, at least one, and preferably two groups R^2 , R^3 and R^5 are other than hydrogen.

In a particular embodiment of the invention, the compounds have the structural formula (IA) shown above wherein R^2 is hydrogen or C_{1-4} alkyl, and R^3 and R^5 are each independently selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl, or C_{1-4} alkoxy.

In a further embodiment, the compounds have the structural formula (IA) shown above wherein R^2 is hydrogen, methyl or ethyl, and R^3 and R^5 are each independently selected from hydrogen, methyl, ethyl or methoxy.

In a further embodiment, the compounds have the structural formula (IA) shown above wherein R^2 is hydrogen or methyl, and R^3 and R^5 are each independently selected from hydrogen, methyl, ethyl or methoxy.

In a further embodiment, the compounds have the structural formula (IA) shown above wherein R^2 is hydrogen or methyl, and R^3 and R^5 are each independently selected from hydrogen, methyl or methoxy.

In a further embodiment, the compounds have the structural formula (IA) shown above wherein R^2 is hydrogen or methyl, and R^3 and R^5 are each independently selected from hydrogen or methyl.

In a particular embodiment of the invention, the compounds have the structural formula (IB) shown above wherein R² is hydrogen or C₁₋₄alkyl, and R³ and R⁵ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, or C₁₋₄alkoxy.

In a further embodiment, the compounds have the structural formula (IB) shown above wherein R² is hydrogen, methyl or ethyl, and R³ and R⁵ are each independently selected from hydrogen, methyl, ethyl or methoxy.

In a further embodiment, the compounds have the structural formula (IB) shown above wherein R² is hydrogen or methyl, and R³ and R⁵ are each independently selected from hydrogen, methyl, ethyl or methoxy.

In a further embodiment, the compounds have the structural formula (IB) shown above wherein R² is hydrogen or methyl, and R³ and R⁵ are each independently selected from hydrogen, methyl or methoxy.

Particular compounds of the invention include any one of the following:

N-(2-aminophenyl)-4-[1-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)piperidin-4-yl]benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(5-methoxy-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(3-ethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1,3,5-trimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1-ethyl-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1-ethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14

It is to be understood that certain compounds of Formula I above may exist in unsolvated forms as well as solvated forms, such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the present invention encompasses all such solvated forms that possess antiproliferative activity.

5 It is also to be understood that certain compounds of the Formula I may exhibit polymorphism, and that the present invention encompasses all such forms which possess antiproliferative activity.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the Formula I is, for example, an acid-addition salt of a compound of the Formula I, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid; or, for example, a salt of a compound of the Formula I which is sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt, or an ammonium salt. A further suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the Formula I is, for example, a salt
10 formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I.

The compounds of the invention may be administered in the form of a pro-drug - that is a compound that is broken down in the human or animal body to release a compound of the invention. A pro-drug may be used to alter the physical properties and/or the pharmacokinetic properties of a compound of the invention. A pro-drug can be formed
20 when the compound of the invention contains a suitable group or substituent to which a property-modifying group can be attached. Examples of pro-drugs include *in vivo* cleavable amide derivatives that may be formed at an amino group in a compound of the Formula I.

25 Accordingly, the present invention includes those compounds of the Formula I as defined hereinbefore when made available by organic synthesis and when made available within the human or animal body by way of cleavage of a pro-drug thereof. Accordingly, the present invention includes those compounds of the Formula I that are produced by organic synthetic means and also such compounds that are produced in the human or
30 animal body by way of metabolism of a precursor compound, that is a compound of the Formula I may be a synthetically-produced compound or a metabolically-produced compound.

- 8 -

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I is one that is based on reasonable medical judgement as being suitable for administration to the human or animal body without undesirable pharmacological activities and without undue toxicity.

5 Various forms of pro-drug have been described, for example in the following documents:-

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and
10 H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- 15 g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

A suitable pharmaceutically-acceptable pro-drug of a compound of the Formula I is, for example, an *in vivo* cleavable amide derivative thereof. Suitable pharmaceutically-
20 acceptable amides formed from an amino group include, for example an amide formed with (1-10C)alkanoyl groups such as an acetyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl groups. Examples of ring substituents on the phenylacetyl and benzoyl groups include aminomethyl, *N*-alkylaminomethyl, *N,N*-dialkylaminomethyl, morpholinomethyl, piperazin-1-ylmethyl and 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-ylmethyl.

25 The *in vivo* effects of a compound of the Formula I may be exerted in part by one or more metabolites that are formed within the human or animal body after administration of a compound of the Formula I. As stated hereinbefore, the *in vivo* effects of a compound of the Formula I may also be exerted by way of metabolism of a precursor compound (a pro-drug).

Preparation of Compounds of Formula I

It will be appreciated by a person skilled in the art that it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds in some of the processes/ reactions mentioned herein. The instances where protection is necessary or desirable, and suitable methods for providing such 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 & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley and Sons, 1999). 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.

Any protecting groups utilised in the processes described herein may in general be chosen from any of the groups described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the protection of the group in question and may be introduced by conventional methods. Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Specific examples of protecting groups are given below for the sake of convenience, in which "lower", as in, for example, lower alkyl, signifies that the group to which it is applied preferably has 1-4 carbon atoms. It will be understood that these examples are not exhaustive. Where specific examples of methods for the removal of protecting groups are given below these are similarly not exhaustive. The use of protecting groups and methods of deprotection not specifically mentioned is of course within the scope of the invention.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or

- 10 -

17

sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst
5 such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

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

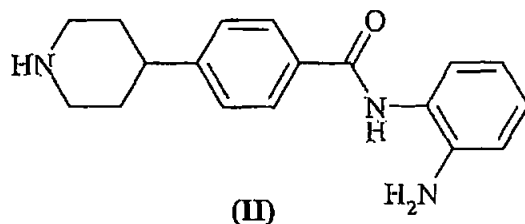
A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by
20 hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with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

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

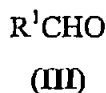
In a further aspect, the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises:

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

- 11 -



wherein the aniline moiety may be appropriately protected;
with a compound of the formula (III)



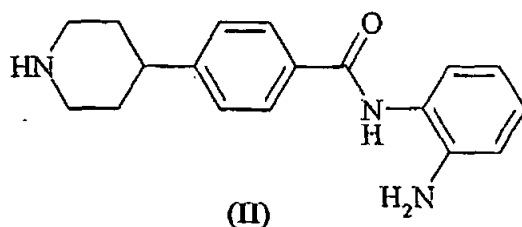
where R^1 is as defined herein, in the presence of a reducing agent,
and thereafter, if necessary, removing any residual protecting groups that may be present.

A suitable reducing agent for process (a) includes, for example, an inorganic
borohydride salt such as sodium borohydride, sodium triacetoxyborohydride or sodium
cyanoborohydride and hydrogen. Reductive amination using hydrogen is optionally
carried out in the presence of a suitable catalyst, such as, for example, Pd/C, Pd(OH)₂/C,
Pt/C, PtO₂ or Rh on alumina, and may also be carried out under pressure, for example 1-10
bar over a range of temperatures, for example 0-150°C.

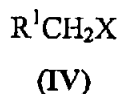
Process (a) may be carried out in the presence of a suitable acid. A suitable acid for
process (a), includes a Bronsted acid such as, for example formic acid, acetic acid,
trifluoroacetic acid, hydrochloric acid, sulphuric acid, *para*-toluene sulfonic acid or
camphor sulfonic acid; or a Lewis acid of formula MQ_z, wherein M is a metal, Q is a
reactive group such as, for example, a halo or a sulphonyloxy group, for example a chloro,
bromo, iodo, methanesulphonyloxy, trifluoromethanesulphonyloxy or toluene-4-
sulphonyloxy group, and z is in the range of 1-6 and the value of z will depend on the
metal M. Typical examples of suitable Lewis acids include boron trifluoride,
scandium(III) trifluoromethanesulfonate, tin(VI) chloride, titanium(IV) isopropoxide or
zinc(II) chloride.

Alternatively, the compounds of formula (I) may be prepared by
(b) reaction of a compound of formula (II),

- 12 -



wherein the aniline may be appropriately protected;
with a compound of the formula (IV)



in the presence of a suitable base;

wherein X is a reactive group;

and thereafter, if necessary, removing any residual protecting groups that may be present.

10 A suitable reactive group X is, for example, a halogeno or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, iodo, methanesulphonyloxy, trifluoromethanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

A suitable base for use in process (b) above is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, 15 triethylamine, morpholine, diisopropylethylamine (DIPEA), N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride, an alkaline earth metal hydrogencarbonate such as sodium 20 hydrogencarbonate, or a metal alkoxide such as sodium ethoxide.

A suitable protecting group for the aniline moiety or the piperidine ring may be a carbamate such as *tert*-butoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl.

Particular examples of groups R¹ are as described above.

The reactions defined in processes (a) and (b) are conveniently carried out in the 25 presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alkanol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic

solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide.

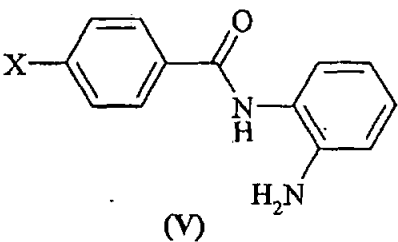
Preparation of starting materials

5 Preparation of the Compound of Formula II

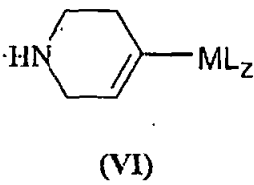
The compound of Formula II above may be prepared by either of the following processes:

(c) The reaction of a compound of the formula (V), wherein the aniline may be appropriately protected,

10



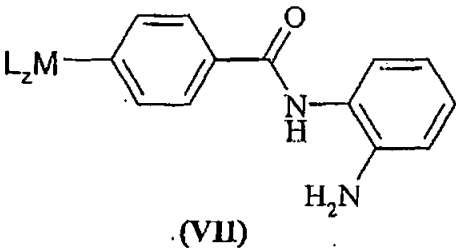
wherein X is a reactive group as defined hereinbefore,
with a compound of the formula (VI) in the presence of a suitable base



15

wherein M is a metal, L is a ligand, integer z is 0 to 3, and the tetrahydropyridine ring may be protected; or

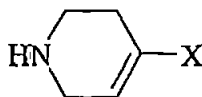
the reaction of a compound of the formula (VII), wherein the aniline and the tetrahydropyridine may be appropriately protected and M, L and z are as defined above,



20

with a compound of Formula (VIII):

- 14 -



(VIII)

in the presence of a suitable base;

wherein X is a reactive group as defined hereinbefore,

and thereafter, if necessary, and in any suitable order or combination:

- 5 removing any protecting groups from the tetrahydropyridine, and/or
reduction of the tetrahydropyridine to piperidine and/or
removing any residual protecting groups present.

A suitable protecting group for the tetrahydropyridine ring is a group such as tert-butoxycarbonyl (also referred to herein as "BOC") or benzyloxycarbonyl. A suitable
10 protecting group for the aniline moiety may also be a carbamate such as BOC or benzyloxycarbonyl.

A suitable base for process (c) is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an
15 alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate; calcium carbonate, cesium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride, or an alkaline metal hydrogencarbonate such as sodium hydrogencarbonate, or a metal alkoxide such as sodium ethoxide.

20 The reaction defined in process (c) above is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alkanol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic
25 solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide. The reactions are conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 10 to 250°C, preferably in the range 40 to 80°C;

- 15 -

Metal M may be any metal that is known in the literature to form organometallic compounds that undergo catalytic cross coupling reactions. Examples of suitable metals include boron, tin, zinc, and magnesium.

A suitable value for integer z is dependent on the metal M, but is usually in the range 0-3.

Suitable values for the ligand L, when present, include, for example, a hydroxy, a halo, (1-4C)alkoxy or (1-6C)alkyl ligand, for example a hydroxy, bromo, chloro, fluoro, iodo, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, methyl, ethyl, propyl, isopropyl or butyl ligand or, where integer z is 2 and M is boron, the two ligands present may be linked such that, together with the boron atom to which they are attached, they form a ring. Suitably, the group ML_z is a group of the formula $-BL^1L^2$, where B is boron and L^1 and L^2 are as defined for ligand L above. In particular, the ligands L^1 and L^2 may be linked such that, together with the boron atom to which they are attached, they form a ring. For example, L^1 and L^2 may together define an oxy-(2-4C)alkylene-oxy group, for example an oxyethyleneoxy, pinacolato ($-O-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-O-$) or oxypropyleneoxy group such that, together with the boron atom to which they are attached, they form a cyclic boronic acid ester group.

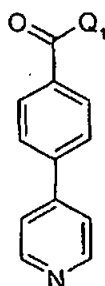
A suitable catalyst for process (c) includes, for example, a metallic catalyst such as a palladium(0), palladium(II), nickel(0) or nickel(II) catalyst, for example tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), palladium(II) chloride, palladium(II) bromide, bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, tetrakis(triphenylphosphine)nickel(0), nickel(II) chloride, nickel(II) bromide, bis(triphenylphosphine)nickel(II) chloride or dichloro[1-1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II). In addition, a free radical initiator may conveniently be added, for example an azo compound such as azo(bisisobutyronitrile).

Suitably the tetrahydropyridine ring is reduced to a piperidine ring in process (c) above by hydrogenation. Hydrogenation is optionally carried out in the presence of a suitable catalyst, such as, for example, Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Pt/C, PtO_2 or Rh on alumina, and may also be carried out under pressure, for example 1-10 bar. Hydrogenation is also suitably carried out in the presence a suitable acid, for example hydrobromic acid, hydrochloric acid, citric acid, acetic acid and methanesulphonic acid, and in an appropriate

- 16 -

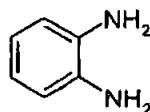
solvent or solvent mixture such as, for example, water, ethanol, tetrahydrofuran (THF), methanol, acetonitrile or propan-2-ol.

d) The reaction of a compound of formula (IX), wherein Q_1 is $-OH$, $-Cl$, or $-O^- Q_2^+$ (wherein Q_2^+ is a cation)



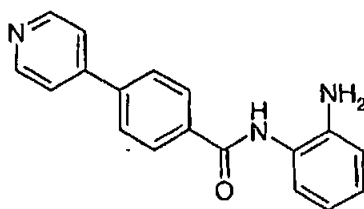
(IX)

with a compound of formula (X) in the presence of a suitable solvent and wherein one of the amino groups in the compound of formula (X) may be protected;



(X)

to form a compound of formula (XI)



(XI)

wherein the aniline may be protected;

and thereafter:

converting the compound of formula (XI) to a compound of formula (II) by reducing the pyridin-4-yl ring to a piperidine-4-yl ring using a suitable reducing agent and/or suitable reducing conditions; and

optionally removing any residual protecting groups present.

A suitable value for Q_1 is $-O^- Na^+$ (i.e. $-O^- Q_2^+$, wherein Q_2^+ is Na^+).

Suitably, one of the amino groups of the compound of formula (X) is protected by a suitable amino protecting group as hereinbefore defined, such as a BOC group.

- 17 -

Suitably, the aniline is protected by an amino protecting group as hereinbefore defined, such as a BOC group, in the compound of formula (XI).

Any suitable solvent, such as those previously mentioned herein, may be used for the reaction of compounds IX and X.

5 The compound of formula (XI) is converted to into a compound of formula (II) using a suitable reducing agent and/or suitable reducing conditions. A suitable process is hydrogenation. Hydrogenation is optionally carried out in the presence of a suitable catalyst, such as, for example, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Pt/C, PtO₂ or Rh on alumina, and may also be carried out under pressure, for example 1-10 bar. Hydrogenation is also suitably
10 carried out in the presence a suitable acid, for example hydrobromic acid, hydrochloric acid, citric acid, acetic acid and methanesulphonic acid, and in an appropriate solvent or solvent mixture such as, for example, water, ethanol, tetrahydrofuran (THF), methanol, acetonitrile or propan-2-ol.

 A suitable method for preparation of the compound formula (XI) comprises the
15 conversion of the compound (IX) into a reactive derivative of the carboxylic acid (which may be produced *in situ* and is not necessarily isolated), followed by subsequent reaction with a compound of formula (X).

 A suitable reactive derivative of a carboxylic acid is, for example, an acyl halide; for example an acyl chloride formed by the reaction of the acid and an inorganic acid
20 chloride, for example thionyl chloride; a mixed anhydride, for example an anhydride formed by the reaction of the acid and a chloroformate such as isobutyl chloroformate; an active ester; the product of the reaction of the acid and a carbodiimide such as dicyclohexylcarbodiimide; or the product of the reaction of an acid with 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinyl-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (DMTMM), or the product of the
25 reaction of an acid with 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI).

 Compounds of formulae (III) and (IV) are either obtainable from commercial sources, for example Flurochem Ltd, Old Glossop, Derbyshire SK13 7RY, UK, or they may be synthesised using methods which are known to those skilled in the art and/or reported in the literature, for example Makino, K.; Kim, H.S and Kurasawa Y; J.
30 Heterocyclic Chem. 1998, 35, 489- 497 and references therein.

Assays

The following assays (a) to (c) can be used to measure the effects of one or more of the compounds of the present invention as HDAC inhibitors, as inhibitors *in vitro* of recombinant human HDAC1 produced in Hi5 insect cells, and as inducers *in vitro* & *in vivo* of Histone H3 acetylation in whole cells and tumours. They also assess the ability of such compounds to inhibit proliferation of human tumour cells.

(a) In Vitro Enzyme Assay of recombinant HDAC1

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

The deacetylase assays were carried out in a 50 μ l reaction. HDAC1 (75 ng of enzyme) diluted in 15 μ l of reaction buffer (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM MgCl₂) was mixed with either buffer alone (10 μ l) or buffer containing compound (10 μ l) for 30 minutes at ambient temperature. 25 μ M acetylated histone H4 peptide (KI 174 Biomol) diluted in 25 μ l of buffer was then added to the reaction and incubated for one hour at ambient temperature. The reaction was stopped by addition of an equal volume (50 μ l) of Fluor de Lys developer (Biomol) containing Trichostatin A at 2 μ M. The reaction was allowed to develop for 30 minutes at ambient temperature and then fluorescence measured at an excitation wavelength of 360 nm and an emission wavelength of 465 nm. IC₅₀ values for HDAC enzyme inhibitors were determined by performing dose response curves with individual compounds and determining the concentration of inhibitor producing fifty percent decrease in the maximal signal (diluent control).

25 (b) In Vitro Assay of inhibition of proliferation in whole cells

Inhibition of proliferation in whole cells was assayed using the Promega cell titer 96 aqueous proliferation assay (Promega #G5421). HCT116 cells were seeded in 96 well plates at 1×10^3 cells/well, and allowed to adhere overnight. They were treated with inhibitors for 72 hours. 20 μ l of the tetrazolium dye MTS was added to each well and the plates were re-incubated for 3 hours. Absorbance was then measured on a 96 well plate reader at 490 nm. The IC₅₀ values for HDAC inhibitors were determined by performing

dose response curves with individual compounds and determining the concentration of inhibitor producing fifty percent decrease in the maximal signal (diluent control).

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

5 Histone H3 acetylation in whole cells was measured using immunohistochemistry and analysis using the Cellomics arrayscan. A549 or HCT116 cells were seeded in 96 well plates at 1×10^4 cells/well, and allowed to adhere overnight. They were treated with inhibitors for 24 hours and then fixed in 1.8% formaldehyde in tris buffered saline (TBS) for one hour. Cells were permeabilized with ice-cold methanol for 5 minutes, rinsed in
10 TBS and then blocked in TBS 3% low-fat dried milk for 90 minutes. Cells were then incubated with polyclonal antibodies specific for the acetylated histone H3 (Upstate #06-599) diluted 1 in 500 in TBS 3% milk for one hour. Cells were rinsed three times in TBS and then incubated with fluorescein conjugated secondary antibodies (Molecular Probes #A11008) & Hoechst 333542 (1 μ g/ml) (Molecular Probes #H3570) in TBS plus 1%
15 Bovine serum albumin (Sigma #B6917) for one hour. Unbound antibody was removed by three rinses with TBS and after the final rinse 100 μ l of TBS was added to the cells and the plates sealed and analysed using the Cellomics arrayscan.

EC₅₀ values for HDAC inhibitors were determined by performing dose response curves with individual compounds and then determining the concentration of inhibitor
20 producing fifty percent of the maximal signal (reference compound control - Trichostatin A (Sigma)).

The hERG activity and solubility of the compounds of the invention can also be evaluated using assays (d) to (f) set out below:

25

(d) hERG-encoded Potassium Channel Inhibition Assay

Cell culture

Chinese Hamster Ovary (CHO) cells expressing the hERG-encoded channel were grown to semi-confluence at 37°C in a humidified environment (5% CO₂) in F-12 Ham
30 medium containing L-glutamine, 10% Foetal Calf Serum (FCS) and 0.6 mg/ml Hygromycin (all Sigma). Prior to use the monolayer was washed using a pre-warmed (37°C) 3ml aliquot of Versene 1:5,000 (Invitrogen). After aspiration of this solution, the

- 20 -

flask was incubated at 37°C in an incubator with a further 2 ml of Versene 1:5,000 for a period of 6 minutes. Cells were then detached from the bottom of the flask by gentle tapping and 10 ml of Dulbecco's-PBS containing calcium (0.9 mM) and magnesium (0.5 mM) (PBS) (Invitrogen) was then added to the flask and aspirated into a 15 ml centrifuge tube prior to centrifugation (50 g, for 4 minutes).

The resulting supernatant was discarded and the pellet gently re-suspended in a 3 ml aliquot of PBS. A 0.5 ml aliquot of cell suspension was removed for automated cell counting (Innovatis Cedex) and the final cell suspension volume adjusted with PBS to give the desired final cell concentration.

Electrophysiology

The principles and operation of this device have been described previously (Schroeder et al., Journal of Biomolecular Screening (2003) 8(1), 50-64). Briefly, the technology is based on a 384-well plate (PatchPlate™) in which a recording is attempted in each well by using suction to try to position and hold a cell on a small hole separating two isolated fluid chambers. Once sealing has taken place, the solution on the underside of the PatchPlate™ is changed to one containing the amphotericin B (Sigma). This permeabilises the patch of cell membrane covering the hole in each well and in effect allows a perforated, whole-cell patch clamp recording to be attempted in each well.

For each run of IonWorks™ HT it was operated in the following way at room temperature (~21°C). The "boat" in the "Buffer" position was loaded with 4 ml of PBS and that in the "Cells" position with the CHO-hERG cell suspension described above. A 96-well plate (V-bottom, Greiner Bio-one) containing the compounds to be tested (at 3X their final test concentration) was placed in the "Plate 1" position and a PatchPlate™ was placed in the device and held in position using the PatchPlate™ cover.

Each compound plate was laid-out to enable ten, 8-point concentration effect-curves to be constructed; the remaining two columns on the plate were taken up with vehicle (0.33% DMSO), to define the assay baseline, and a supra-maximal blocking concentration of cisapride (10 µM), to define the 100% inhibition level. The Fluidics-head (F-Head) of IonWorks™ HT then added 3.5 µl of PBS to each well of the PatchPlate™ and its underside was perfused with "Internal" solution that had the following composition (in mM): K-Gluconate 100, KCl 40, MgCl₂ 3.2, EGTA 3 and HEPES 5 (all Sigma) (pH 7.25-

- 21 -

7.30 using 10 M KOH). After priming and de-bubbling, the Electronics-head (E-head) then moved round the PatchPlate™ to do a hole test (i.e. apply a voltage pulse to determine whether the hole in each well was open). The F-head then dispensed 3.5 µl of the cell suspension described above into each well of the PatchPlate™ and the cells were given
5 200 seconds to reach and seal to the hole in each well. The E-head then moved round the PatchPlate™ to determine the seal resistance obtained in each well.

The solution on the underside of the PatchPlate™ was then changed to "Access" solution that had the following composition (in mM): KCl 140, EGTA 1, MgCl₂ 1 and HEPES 20 (all Sigma) (pH 7.25-7.30 using 10 M KOH) plus 100 µg/ml of amphotericin

10 B. After 9 minutes to allow patch perforation to take place, the E-head then moved around all 384 wells of the patch plate to obtain pre-compound hERG current measurements. The F-head then added 3.5 µl of solution from each well of the compound plate to 4 wells on the PatchPlate™. It was programmed to start with the most dilute well on the compound plate and move to the most concentrated well to minimise the impact of any carry-over
15 issues.

After approximately three and a half minutes incubation, the E-head then moved around all 384-wells of the PatchPlate™ to obtain post-compound hERG current measurements. In this way, non-cumulative concentration-effect curves could be produced where, providing the acceptance criteria were achieved in a sufficient percentage of wells
20 (see below), the effect of each concentration of test compound was based on recording from between 1 and 4 cells.

The acceptance criteria for each well were: pre-scan seal resistance >60 MΩ, pre-scan hERG tail current amplitude >0.15 nA; post-scan seal resistance >60 MΩ. The pre- and post-compound hERG current was evoked by a voltage pulse consisting of a 20 s
25 period holding at -70 mV, a 160 ms step to -60 mV, a 100 ms step back to -70 mV, a 1 s step to +40 mV, a 2 s step to -30 mV and finally a 500 ms step to -70mV. In between the pre- and post-compound voltage pulses there was no clamping of the membrane potential.

e) Assessment of aqueous solubility.

30 Test compound (from 1 to 1.6mgs) is weighed into a vial and 1 ml of 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) is added. Between 1.0 and 1.6 mgs of test compound is concurrently dissolved in 1.8 mls DMSO in a vial, for use as a calibration solution. Both

29

- 22 -

solutions are stirred for 24 hours at 25°C. The saturated aqueous solution and DMSO calibration solution are then transferred into deep 96-well plates. The saturated buffer solution plate is centrifuged at a relative centrifugal force of 4310 g and then the aqueous supernatant is transferred into a second deep well plate and centrifuged. After a further transfer of the aqueous supernatant and 50% dilution with buffer, the final sample plate and DMSO calibration plate are analysed using HPLC-UV-MS. Quantification of the sample solubility is by comparison of sample and calibration UK peak areas at 250 nm (alternative wavelength selected if 250 nm is unsuitable) with MS confirmation of the compound id.

10 f) Assessment of aqueous solubility in buffers and simulated intestinal fluid.

Solubility is tested in the following medium at the specified temperatures:

Simulated Intestinal Fluid (Fasted) FaSSIF (Galia and Dressman et al, Pharms Res, 15(5), 1998, p698).

15 Sodium Taurocholate(3 mM); Egg Lecithin (0.75 mM); KH_2PO_4 (0.03 M); KCl (0.1 M); NaOH (to adjust to pH 6.5). Measured at 37°C

Sørensen's Phosphate Buffer (Handbook of Biochemistry, pg 234-237).

Solution A 0.067 M Monopotassium phosphate

Solution B 0.067 M Disodium phosphate

20 Measured at 25 °C and 37 °C.

Appropriate quantities (determined from solubility test (f) above and/or predicted pH solubility curve) of the compound under investigation are accurately weighed in duplicate into 2-dram glass vials.

To each set of replicate vials, a minimum of 1.50 ml of the appropriate medium which is added pH 6.8 Sørensen's Phosphate Buffer or FaSSIF. All weighings must be sufficient to saturate the medium in each case.

A PTFE coated magnetic follower is added to each vial before they are sealed and placed on a Variomag magnetic reaction stirrer block (CamLab). The stirrer blocks are maintained at the appropriate temperature (see above), covered in aluminium foil to reduce exposure to light and stirred in alternate directions at 800 r.p.m.

- 23 -

Each vial is sampled at the prescribed time point for the media being tested. Firstly the pH and then the active content in each sample is determined at each time point in the following way.

pH

5 Using a suitable pH meter (Hydrus 400 - Fisher), electrode and standard pH buffers, calibrate the instrument at pH 4.01 and 7.00 at ambient temperature.

By placing the electrode in each replicate sample, determine the pH at ambient temperature and report the result to one decimal place. The electrode is rinsed with de-ionised water and wiped dry between determinations.

10 *Active Content by HPLC*

From each sample, a 0.4 ml aliquot is transferred to a polycarbonate ultracentrifuge tube (Beckman). The samples are spun at 40 000 r.p.m. for 15 minutes at the appropriate temperature for the media being tested using the TL Optima Ultracentrifuge (Beckman). The supernatant from each ultracentrifuge tube is transferred to a second ultracentrifuge tube and spun once more under the same conditions.

The supernatant from each sample is analysed under the optimised HPLC method for the compound under investigation and the active content determined against an external standard. The supernatant may require diluting with a suitable solvent to bring the concentration within the linear range of the HPLC method. This can normally be estimated from the aqueous predicted pH solubility curve and in the case of the co-solvents from the amount of compound that has been added.

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

- 25 Test (a):- IC_{50} in the range, for example, 100 nM or less;
Test (b):- IC_{50} in the range, for example, 1 μ M or less;
Test (c):- IC_{50} in the range, for example, 1 μ M or less;
Test (d) :- IC_{50} of, for example, greater than 30 μ M.

30

By way of example, using Test (a) for the inhibition of HDAC1 and Test (b) for the inhibition of proliferation in whole cells, the compound described in Example 4 herein

31

gave the IC₅₀ results shown below in Table A below. The table also includes the corresponding result for *N*-(2-aminophenyl)-4-(1-(pyrid-2-yl methyl)piperidin-4-yl)benzamide (Compound [1] above):

Table A

Compound of Example	IC ₅₀ Test (a) (<i>In vitro</i> assay for the inhibition of HDAC1)	IC ₅₀ Test (b) (<i>In vitro</i> assay for the inhibition of whole cell proliferation)
4	0.081 μM	0.508 μM
Comparative Compound 1	0.1 μM	1.433 μM

No physiologically unacceptable toxicity was observed in Test (d) at the effective dose for compounds tested of the present invention. Accordingly no untoward toxicological effects are expected when a compound of Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, is administered at the dosage ranges defined hereinafter.

In addition, although the solubility of the compounds of formula I will inevitably vary with structural change as expected, the compounds of formula I, in general, possess a solubility measured by test (c) above of, for example, greater than 100 μM.

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

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

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures

32

using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

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

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

Aqueous suspensions generally contain the active ingredient in finely powdered form together with one or more suspending agents, such as sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinyl-pyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents such as lecithin or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids (for example polyoxyethylene stearate), or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives (such as ethyl or propyl p-hydroxybenzoate, anti-oxidants (such as ascorbic acid),

colouring agents, flavouring agents, and/or sweetening agents (such as sucrose, saccharine or aspartame).

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a vegetable oil (such as arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil) or in a mineral oil (such as liquid paraffin). The oily suspensions may also contain a thickening agent such as beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set out above, and flavouring agents may be added to provide a palatable oral preparation. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible or lyophilised powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension or solution by the addition of water generally contain the active ingredient together with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients such as sweetening, flavouring and colouring agents, may also be present.

The pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, such as olive oil or arachis oil, or a mineral oil, such as for example liquid paraffin or a mixture of any of these. Suitable emulsifying agents may be, for example, naturally-occurring gums such as gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides such as soya bean, lecithin, an esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides (for example sorbitan monooleate) and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide such as polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening, flavouring and preservative agents.

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

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

Suppository formulations may be prepared by mixing the active ingredient with a suitable non-irritating excipient which is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Suitable excipients include, for example, cocoa butter and polyethylene glycols.

5 Topical formulations, such as creams, ointments, gels and aqueous or oily solutions or suspensions, may generally be obtained by formulating an active ingredient with a conventional, topically acceptable, vehicle or diluent using conventional procedure well known in the art.

10 Compositions for administration by insufflation may be in the form of a finely divided powder containing particles of average diameter of, for example, 30µm or much less preferably 5µm or less and more preferably between 5µm and 1µm, the powder itself comprising either active ingredient alone or diluted with one or more physiologically acceptable carriers such as lactose. The powder for insufflation is then conveniently retained in a capsule containing, for example, 1 to 50mg of active ingredient for use with a
15 turbo-inhaler device, such as is used for insufflation of the known agent sodium cromoglycate.

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

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

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

 The compound of formula (I) will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg/m² body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose.
30 A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular

- 28 -

route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

We have found that the compounds defined in the present invention, or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof, are effective cell cycle inhibitors (anti-cell proliferation agents), and this property is believed to arise from their HDAC inhibitory activity. We also believe that the compounds of the present invention may be involved in the inhibition of angiogenesis, activation of apoptosis and differentiation. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases
10 or medical conditions mediated alone or in part by HDAC enzymes, i.e. the compounds may be used to produce a HDAC inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus, the compounds of the present invention provide a method for treating the proliferation of malignant cells characterised by inhibition of HDAC enzymes, i.e. the compounds may be used to produce an anti-proliferative effect mediated alone or in
15 part by the inhibition of HDACs.

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

Thus according to a further aspect of the invention there is provided a compound of
20 the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament.

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

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

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, as defined

hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal such as man.

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

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such
10 treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, as defined
15 hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer.

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

According to an additional feature of this aspect of the invention there is provided
20 the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, as defined hereinbefore, for use in the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

In a further aspect of the present invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, as defined
25 hereinbefore, in the manufacture of a medicament for use in lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer, lymphoma and/or leukaemia.

In a further aspect of the present invention there is provided a method of treating lung cancer, colorectal cancer, breast cancer, prostate cancer, lymphoma or leukaemia, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises
30 administering to said animal an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or pro-drug thereof, as defined hereinbefore.

- 30 -

Cancers that are amenable to treatment with the present invention include oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic and cervical cancer, Ewings tumour, neuroblastoma, kaposi sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer [including non small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC)], gastric cancer, head and neck cancer, 5 brain cancer, renal cancer, lymphoma and leukaemia.

The HDAC inhibitory activity defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the 10 simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. In the field of medical oncology it is normal practice to use a combination of different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical oncology the other component(s) of such conjoint treatment in addition to the cell cycle inhibitory treatment defined hereinbefore may be: surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such 15 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 20 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 25 topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, ansacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antiestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and 30 cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorolin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase

- 31 -

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), *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;

(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 [AvastinTM], 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 $\alpha v \beta 3$ 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 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 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 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 other histone deacetylase inhibitors; and

(xi) differentiation agents (for example retinoic acid and vitamin D).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- (i) operations were carried out at ambient temperature, *i.e.* in the range 17 to 25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon unless otherwise stated;
- (ii) evaporations were carried out by rotary evaporation *in vacuo* and work-up procedures were carried out after removal of residual solids by filtration;
- (iii) column chromatography (by the flash procedure) and medium pressure liquid chromatography (MPLC) were performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) or Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) reversed-phase silica obtained from E. Merck,

Darmstadt, Germany or using proprietary pre-packed normal phase silica cartridges, for example Redisep(TM) disposable chromatography cartridges obtained from Presearch Ltd., Hitchin, UK, or high pressure liquid chromatography (HPLC) was performed on C18 reverse phase silica, for example on a Dynamax C-18 60Å preparative reversed-phase column;

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

(v) in general, the structures of the end-products of the Formula (I) were confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) and/or mass spectral techniques; fast-atom bombardment (FAB) mass spectral data were obtained using a Platform spectrometer and, where appropriate, either positive ion data or negative ion data were collected; NMR chemical shift values were measured on the delta scale proton magnetic resonance spectra were determined using a Jeol JNM EX 400 spectrometer operating at a field strength of 400 MHz, Varian Gemini 2000 spectrometer operating at a field strength of 300MHz, Bruker DPX-400 operating at 400MHz, or a Bruker AM300 spectrometer operating at a field strength of 300MHz – measurements were taken at ambient temperature unless otherwise specified;

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

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

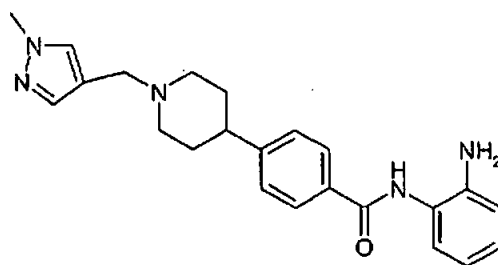
(viii) the following abbreviations have been used:-

	DMSO	dimethylsulphoxide
25	THF	tetrahydrofuran
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
	IPA	isopropylalcohol
	Boc/BOC	<i>tert</i> butyloxycarbonyl
	HCl	hydrochloric acid
30	Cbz/CBZ	benzyloxycarbonyl
	Tr	trifluoromethylsulphonyl
	LiHMDS	lithium hexamethyldisilazide

- 36 -

Example 1

N-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide



5

To a reaction vessel charged with 1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxaldehyde (84.5 mg, 0.77 mmol) was added a solution of *tert*-butyl 2-[(4-piperidin-4-yl)benzoyl]amino]phenylcarbamate (prepared as described in Method 1 below; 300 mg, 0.76 mmol) in dichloromethane (7 ml) and *N,N*-dimethylformamide (0.5 ml). *tert*-Butyl 2-[(4-piperidin-4-yl)benzoyl]amino]phenylcarbamate may also be prepared according to the process described in Method 4 below. Acetic acid (50 μ l, 0.87 mmol) was added and the reaction mixture allowed to stir at ambient temperature for 45 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (250 mg, 1.18 mmol) was then added and reactions allowed to stir for a further 76 hours, before being diluted with methanol and poured directly onto an SCX-2 cartridge (10 g). The cartridge was washed through with methanol (80 ml) before eluting the products with a 2M solution of ammonia in methanol (50 ml). The relevant fractions were evaporated to dryness and the resultant residue redissolved in dichloromethane (3 ml) and treated with trifluoroacetic acid (1 ml). This mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours before diluting with dichloromethane and pouring onto an SCX-2 cartridge (5 g). The cartridge was washed with methanol (20 ml) then products eluted with a 2M solution of ammonia in methanol (20 ml). The ammoniacal fraction was evaporated to dryness and the resultant residue was purified by flash chromatography on silica, eluting with 10 % methanol in dichloromethane, to afford the title compound (117 mg, 40 %); NMR Spectrum: (DMSO d_6) δ 1.70 (m, 4H), 2.01 (t, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 390.

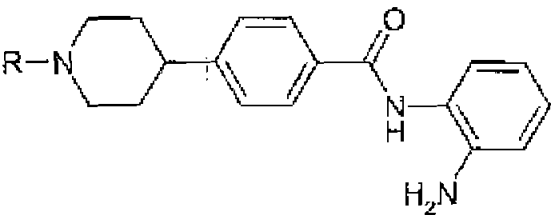
25

44

Example 2

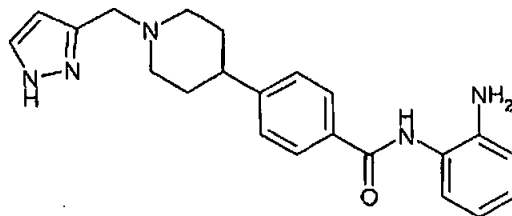
Using an analogous procedure to that described in Example 1, *tert*-butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate was reacted with the appropriate pyrazolecarbaldehyde starting material (SM) to give the compounds described in Table 1

Table 1



Example	R	Analytical Data	SM
2A		<u>NMR Spectrum:</u> (CDCl ₃) δ 1.81 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.84 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.82 (m, 3H). <u>Mass Spectrum:</u> M+Na ⁺ 426.	Commercially available
2B		<u>NMR Spectrum:</u> (DMSO d ₆) δ 1.67 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.08 (m, 5H), 2.59 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Mass Spectrum:</u> M+Na ⁺ 426.	Commercially available

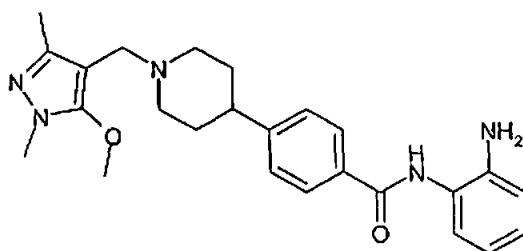
- 38 -

Example 3***N*-(2-Aminophenyl)-4-[1-(1*H*-pyrazol-3-ylmethyl)piperidin-4-yl]benzamide**

5 *tert*-Butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate (prepared as described in Method 1 below; 200 mg, 0.51 mmol) and 1*H*-pyrazole-3-carbaldehyde (50.7 mg, 0.53 mmol) were stirred at ambient temperature in dichloromethane (5 ml) for 1 hour. Sodium triacetoxyborohydride (150 mg, 0.71 mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 48 hours. The resulting solution was absorbed onto an SCX-2 column,
10 which was washed with methanol (2 column volumes) and then the product eluted with a 2M solution of ammonia in methanol (2 column volumes) to give a foam. This was dissolved in 1,4-dioxane (2 ml), a 4M solution of hydrogen chloride in 1,4-dioxane (2 ml) was added and the solution stirred at ambient temperature for 48 hours. The product was filtered and washed with diethyl ether and air-dried. The resulting solid was dissolved in
15 water, basified with 2N sodium hydroxide and the resulting solid filtered, washed with water and dried under vacuum to give the title compound (61 mg, 44 %). NMR Spectrum:
¹H NMR (DMSO *d*₆) δ 1.71 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H), 12.59 (m, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺
20 376.

Example 4

***N*-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(5-methoxy-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide**



5

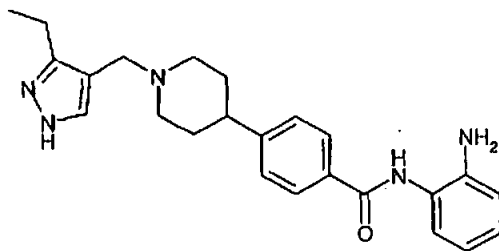
Using an analogous procedure to that described in Example 3, *tert*-butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate (prepared as described in Method 1 below; 200 mg, 0.51 mmol) was reacted with 5-methoxy-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (92.6 mg, 0.60 mmol) to give the title compound (68 mg, 36 %); NMR Spectrum: (DMSO d_6) δ 1.63 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.86 (br s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 434.

10

Example 5

***N*-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(3-ethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide**

15



20

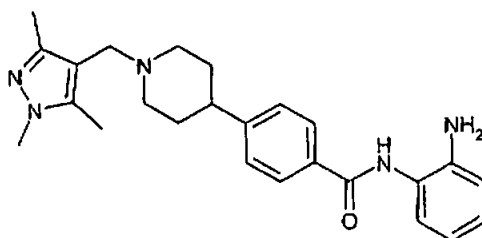
tert-Butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate (prepared as described in Method 1 below; 395 mg, 1.0 mmol) and 3-ethyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (149 mg, 1.2 mmol) were stirred at ambient temperature in dichloromethane (10 ml) for 1 hour. Sodium triacetoxyborohydride (297 mg, 1.4 mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 24 hours. The resulting solution was absorbed onto an SCX-2 column which was washed with methanol (2 column volumes) and then the product eluted

- 40 -

with a 2M solution of ammonia in methanol (2 column volumes) to give the product as a white foam. This was purified by chromatography on silica eluting with 10% methanol in dichloromethane. The residue was dissolved in dichloromethane (4 ml) and trifluoroacetic acid (1 ml) was added and the mixture stirred for 3 hours at ambient temperature. The
5 resulting solution was absorbed onto an SCX-2 column which was washed with methanol (2 column volumes) and then the product eluted with a 2M solution of ammonia in methanol (2 column volumes) to give the title compound (232 mg, 75 %). NMR Spectrum: (DMSO d_6) δ 1.18 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 4.86 (br s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (d,
10 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H), 12.39 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 404.

Example 6

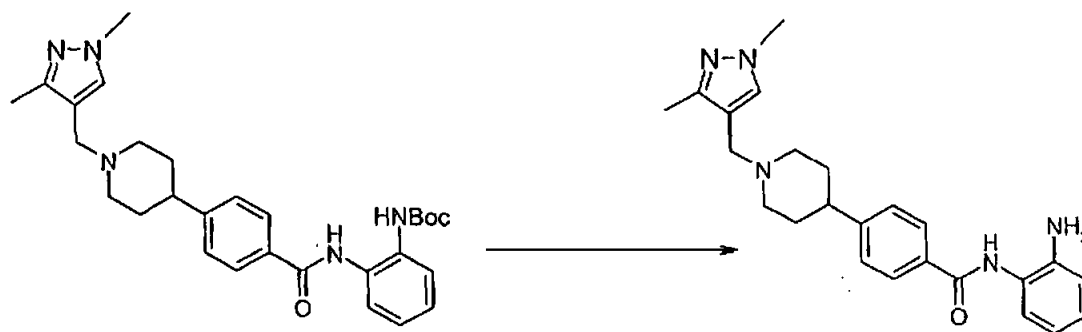
N-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide
15



Using an analogous procedure to that described in Example 5, *tert*-butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate (prepared as described in Method 1 below; 200 mg, 0.51 mmol) was reacted with 1,3,5-trimethyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (83.5 mg, 0.60
20 mmol) to give the title compound (70 mg, 56 %); NMR Spectrum: (DMSO d_6) δ 1.65 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.86 (br s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 418.

Example 7A

***N*-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide**



- 5 *tert*-Butyl (2-{[4-(1-{1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzoyl]amino}phenyl)carbamate (prepared as described in Method 6 below; 7.61 g, 15.11 mmol) was dissolved in 1,4 dioxane (70 ml) and cooled to 0 °C, using an ice – water bath. A 4M solution of hydrogen chloride in 1,4 dioxane (150 ml, 600 mmol) was then added slowly. The resultant suspension was allowed to warm to room temperature and
- 10 lumps broken up by agitation with a glass rod. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered, under suction. The solid obtained was dissolved in water (200 ml), and the solution adjusted to pH 12 by slow addition of a 2M aqueous solution of sodium hydroxide. The mixture obtained was extracted with dichloromethane (300 ml) and the organics separated. The aqueous phase was further
- 15 extracted with dichloromethane (200 ml) and the combined extracts washed with brine, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to give a clear gum. The gum was taken up in diethyl ether and re-evaporated to dryness to afford the title compound (5.69 g, 93 %); NMR Spectrum (CDCl₃) δ 1.81 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); 3.85 (s, 2H), 6.84 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.82 (m, 3H).
- 20

Mass Spectrum: M+H⁺ 404.

Example 7B

N-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide

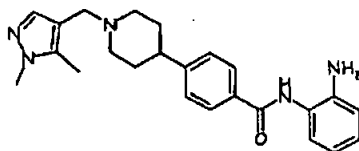
tert-Butyl (2-{[4-(1-{1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzoyl)amino}phenyl)carbamate (Method 6 below; 92.3 g, 183.3 mmol) was slurried
5 in methanol (754 ml) and water (141 ml) and cooled to 0-5 °C. Concentrated hydrochloric acid was added maintaining the temperature below 20 °C. The reaction mixture was stirred for 20 hours at ambient temperature. The reaction was cooled to 0-5 °C and aqueous sodium hydroxide solution added maintaining the temperature at below 20 °C until a pH of
10 12-14 is obtained. The reaction mixture was heated to reflux temperature for 30 minutes before cooling to 20 °C over about 4 hours. The product was collected by filtration and washed with aqueous methanol before being dried *in vacuo* at 45 °C to constant weight to give the title compound (63.3 g 86 %).

NMR Spectrum (DMSO *d*₆), 1.65 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.55
15 (m, 1H), 2.92 (d, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.77(m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.56 (s, 1H).

Mass Spectrum: M+H⁺ 404.

Example 8

20 *N*-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide



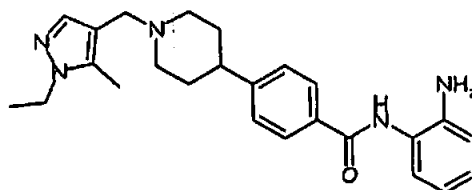
tert-Butyl {2-[(4-{1-[(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzoyl)amino]phenyl}carbamate (prepared as described in Method 7; 308 mg, 0.61
25 mmol) was taken up in dichloromethane (2 ml) and trifluoroacetic acid (1 ml) added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour before being poured onto an SCX-3 cartridge (5 g). The cartridge was washed with dichloromethane (50 ml) and methanol (50 ml), before eluting the product with a 2M solution of ammonia in methanol (50 ml). The ammoniacal fraction was evaporated to afford a white solid (182 mg) that
30 was purified by reverse phase preparative HPLC to afford the title compound (134 mg,

- 43 -

55%); NMR Spectrum: (DMSO d_6) δ 1.70 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 404.

Example 9

N-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(1-ethyl-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide



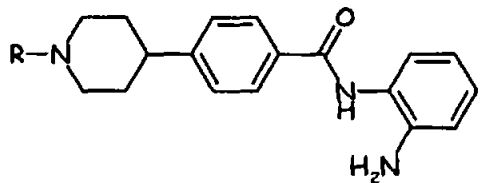
- 10 A solution of 1-ethyl-5-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (141 mg, 1.02 mmol) in dichloromethane (1 ml) was added to a solution of *tert*-butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate (prepared as described in Method 1 below; 300 mg, 0.76 mmol) in dichloromethane (6.5 ml). Acetic acid (45 μ l, 0.79 mmol) was added and reaction mixture stirred for 4 hours. *N,N*-dimethylformamide (1 ml) was then added and stirring continued for a further 30 minutes before addition of sodium triacetoxyborohydride (245 mg, 1.16 mmol) as a solid. The reaction mixture was then allowed to stir at ambient temperature for 18 hours (overnight). The reaction mixture was diluted to double volume by addition of methanol and poured directly onto a pre-washed (with methanol) SCX-2 cartridge (10 g). Cartridge was washed with methanol (60 ml) before eluting products with a 2M ammonia solution in methanol (50 ml). The ammoniacal eluant was evaporated to give a colourless gum (420 mg), which was taken up in dichloromethane (5 ml) and treated with trifluoroacetic acid (2 ml). The mixture was allowed to stir for 2 hours before diluting with dichloromethane (10 ml) and pouring onto a pre-washed (with methanol) SCX-2 cartridge (10 g). The cartridge was washed through with dichloromethane (40 ml), methanol (50 ml) and then products eluted with a 2M solution of ammonia in methanol (50 ml). Evaporation of the ammoniacal fraction afforded a pale yellow gum (300 mg), which was purified by reverse phase preparative HPLC to afford the title compound (172 mg, 54%); NMR Spectrum: (DMSO d_6) δ 1.27 (t, 3H), 1.66 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.21 (s,
- 15
- 20
- 25

3H), 2.56 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.54 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 418.

5 Examples 10 and 11

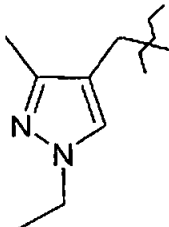
Using an analogous procedure to that described in Example 9, *tert*-butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate (prepared as described in Method 1 below) was reacted with the appropriate pyrazolecarbaldehyde starting material to give the
10 compounds described in Table 2.

Table 2



Example	R	Analytical Data	SM
10		<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO d ₆) δ 1.35 (t, 3H), 1.68 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 9.54 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : M+H ⁺ 404	Commercially available

52

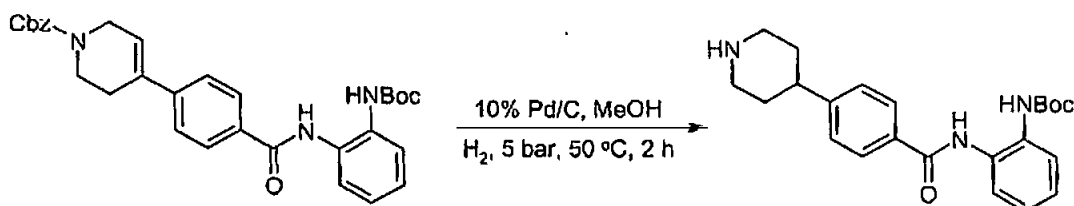
Example	R	Analytical Data	SM
11		<u>NMR Spectrum</u> : (DMSO d_6) δ 1.32 (t, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 9.54 (s, 1H); <u>Mass Spectrum</u> : $M+H^+$ 418	Commercially available

Method Section – Preparation of Starting Materials

Method 1

***tert*-Butyl {2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenyl}carbamate**

5



10

15

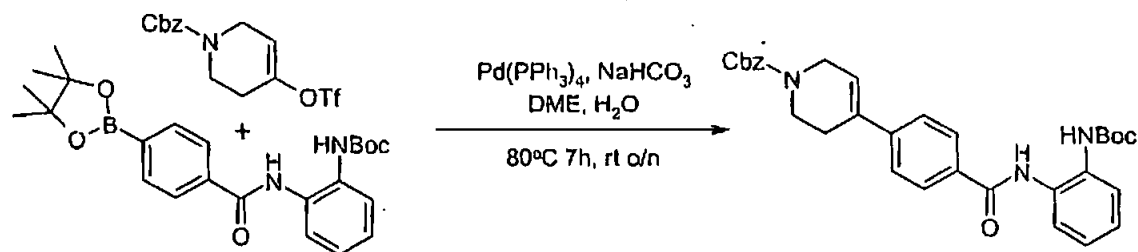
To a solution of benzyl 4-{4-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]phenyl)amino]carbonyl]phenyl}-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (269 g, 524 mmol; prepared as described in Method 2 below) in methanol (3000 ml) was added 10 % palladium on charcoal (10 g). The reaction mixture was placed under 5 bar pressure of hydrogen gas and heated to 50 °C for 1 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through a pad of celite and the solvent evaporated under reduced pressure. The resultant foam was triturated under diethyl ether and filtered to give a white solid. This product was ground finely and stirred with 95:5 diethyl ether/ ethyl acetate then collected by suction filtration. This solid was washed with diethyl ether, isohexane and dried *in vacuo* to afford the title compound (167 g, 81 %); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 1.57 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.69 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 7.18 (m,

53

2H), 7.40 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.70 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 396.

Method 2

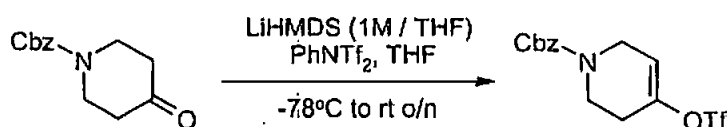
- 5 **Benzyl 4-{{4-[[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino] phenyl]amino)carbonyl]phenyl}-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate**



- 10 Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (8.0 g, 6.92 mmol) was added to a stirred suspension of *N*-(2-*t*-butoxycarbonylaminophenyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) benzamide (288 g, 657 mmol; prepared as described in International Patent Publication number WO 03/087057, Method 13, page 60) and benzyl 4-
 15 {{{(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}}-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (240 g, 657 mmol; prepared as described in Method 3 below) in 1,2-dimethoxyethane (3000 ml) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (3000 ml). The reaction mixture was heated to $80^\circ C$ for 7 h, before being allowed to cool to ambient temperature, with stirring. The reaction mixture was then poured onto water (2000 ml) and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were then dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to
 20 dryness to give the crude product as a grey solid. This was purified by flash column chromatography on silica, eluting with ethyl acetate/hexane (30:70 v/v) to afford the title compound (279 g, 82 %); NMR Spectrum: (DMSO- d_6) δ 1.44 (s, 9H), 2.56 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.34 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.64 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H); Mass Spectrum: MNa^+ 550.
 25

Method 3

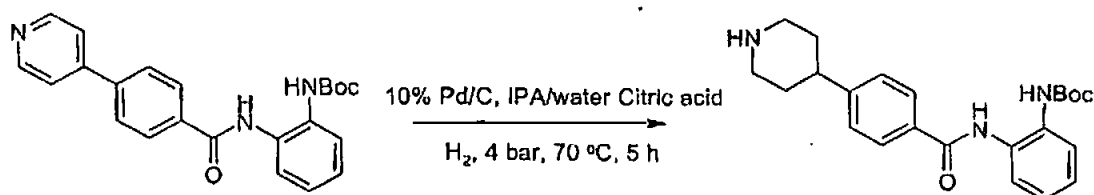
Benzyl 4-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate.



Benzyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (147 g, 630 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (500 ml), under an atmosphere of nitrogen. This solution was added, dropwise over 2 hours, to a stirred solution of lithium hexamethyldisilazide (20 % solution in tetrahydrofuran, 556 ml, 662 mmol) under nitrogen maintaining the reaction temperature below -70°C . The reaction mixture was allowed to stir at -75°C for a further 1 hour before dropwise addition over 2 hours, of a solution of *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (236 g, 661 mmol) in tetrahydrofuran (950 ml) again maintaining the reaction temperature below -70°C . The reaction was then allowed to warm to room temperature overnight followed by portionwise addition of 2M aqueous sodium hydroxide solution (800 ml). The layers were separated and the organic layer was washed with further 2M aqueous sodium hydroxide solution (600 ml), before evaporation to dryness. The resulting solid was dissolved in diethyl ether and washed with water. The organic layer was then filtered through celite, dried over sodium sulphate and evaporated to dryness to afford the title compound (140 g, 61 %), which was taken through to the next stage without further purification.

Method 4

***tert*-butyl {2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenyl}carbamate (alternative method)**



To *tert*-butyl {2-[4-pyrid-4-ylbenzoyl)amino]phenyl}carbamate (20 g, 51.35 mmol; prepared as described in Method 5A or 5B below), 10 % palladium on charcoal (3.17 g)

- 48 -

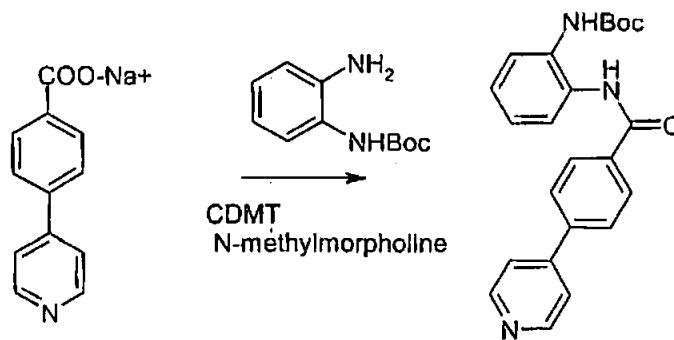
and citric acid (4.75 g, 24.65 mmol) was added water (80 ml) and IPA (80 ml). The reaction mixture was placed under 4 bar pressure of hydrogen gas and heated to 70 °C for 5 hours. The reaction mixture was cooled to 50 °C and filtered through a pad of Celite. The mixture was heated to 70 °C before 20 % w/w aqueous sodium hydroxide solution was added (15 ml) over 10 minutes to pH 10-11. Further water (30 ml) was added then the mixture cooled to 40 °C over 1 hour, then re-heated to 60 °C for 30 minutes before cooling back to ambient temperature. The resultant precipitate was collected by filtration, washed with water (2 x 20 ml) and dried *in vacuo*, at 50 °C, to afford the title compound (17.6 g, 84 %);

NMR Spectrum: (DMSO- d_6) δ 1.45 (s, 9H), 1.53 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.65 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H).

Mass Spectrum: $M+H^+$ 396.

Method 5A

tert-Butyl {2-[4-pyrid-4-ylbenzoyl]amino]phenyl}carbamate



To sodium 4-(4-pyridyl)benzoate (55.2 g, 236.2 mmol), boc *o*-phenylene diamine (45.7 g, 217.6 mmol) and *N*-methylmorpholine (24 ml) in acetonitrile (300 ml) was added a screened solution of 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (48.5 g, 270.5 mmol) in acetonitrile (152 ml) over 3 hours. The mixture was stirred for 22 hours before water (460 ml) was added. The resultant precipitate was collected by filtration, washed with 50 % aqueous acetonitrile (3 x 100 ml) and dried *in vacuo*, at 50 °C, to afford the title compound (75.6 g, 90 %);

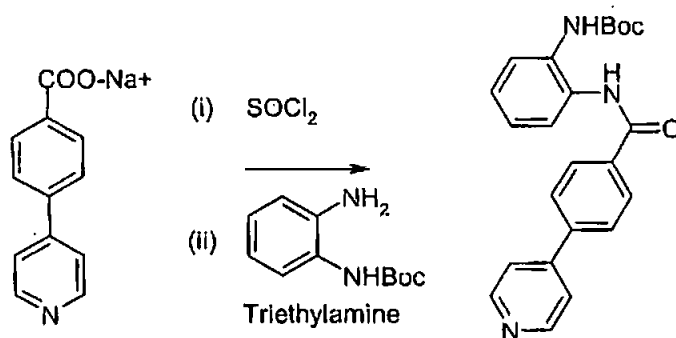
- 49 -

NMR Spectrum: (DMSO- d_6): δ 1.45 (s, 9H), 7.17 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.69 (d, 2H), 9.94 (br s, 1H).

Mass Spectrum: $M+H^+$ 390.

5 **Method 5B**

tert-Butyl {2-[4-pyrid-4-ylbenzoyl]amino]phenyl}carbamate



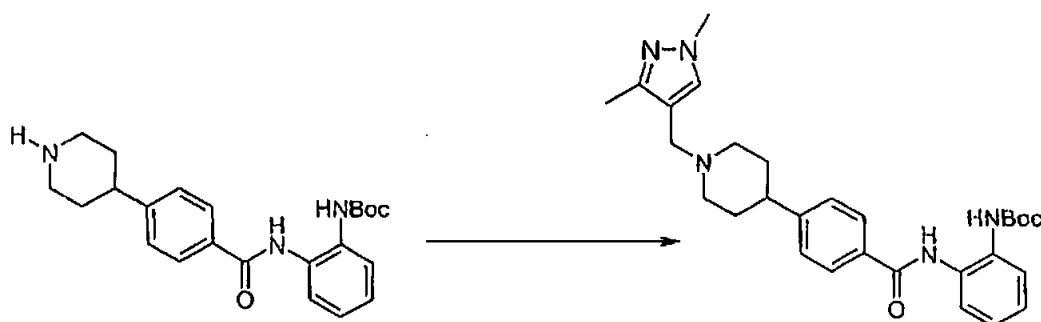
Sodium 4-(4-pyridyl)benzoate (10 g, 45.2 mmol) in acetonitrile (60 ml) was heated to 70
 10 °C then thionyl chloride (6.6 ml, 90.4 mmol) was added. The reaction was heated at reflux temperature for 5 hours before being cooled to ambient temperature. Triethylamine (12.6 ml, 90.4 mmol) was added cautiously followed by a warmed solution of Boc *o*-phenylene diamine (9.42 g, 45.2 mmol) in acetonitrile (15 ml) being added over 10 minutes. A solution of sodium hydroxide (8.6 g, 109 mmol) in water (60 ml) was added and the
 15 resultant solid collected by filtration, washed with water (20 ml) and dried *in vacuo*, at 50 °C, to afford the title compound (12.6 g, 68 %).

NMR Spectrum: (DMSO- d_6): δ 1.45 (s, 9H), (7.17 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.11 (d, 2H) 8.69 (d, 2H), 9.94 (br s, 1H).

Mass Spectrum: $M+H^+$ 390.

Method 6A

tert-Butyl (2-([4-(1-(1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)piperidin-4-yl]benzoyl)amino)phenylcarbamate



5. *tert*-Butyl 2-([4-(1-(1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl)piperidin-4-yl]benzoyl)amino)phenylcarbamate (6.83 g, 17.3 mmol) and 1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (3.0 g, 24.2 mmol) were dissolved in dichloromethane (150 ml). Acetic acid (996 μ l, 17.3 mmol) was then added and the reaction mixture allowed to stir at room temperature for four hours. Sodium

10 triacetoxyborohydride (5.49 g, 25.9 mmol) was then added and reaction mixture stirred for a further 18 hours. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution (300 ml) was then carefully added followed by dichloromethane (100 ml). The organic layer was separated and the aqueous layer re-extracted with more dichloromethane (150 ml). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to dryness.

15 The residue obtained was purified by flash chromatography on silica, eluting with a 5 % (v/v) solution of methanol in dichloromethane followed by a rising gradient of 5 – 10 % (v/v) methanol in dichloromethane to afford a clear gum, which was taken up in diethyl ether and evaporated to dryness to afford the title compound (7.61 g, 87 %); NMR

20 Spectrum: (DMSO d_6) δ 1.43 (s, 9H), 1.69 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); Mass Spectrum: $M+H^+$ 504.

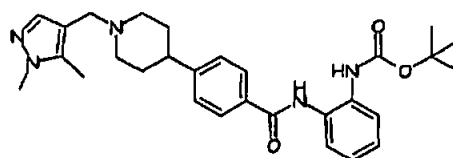
Method 6B

***tert*-Butyl (2-{{[4-(1-{1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-ylmethyl})piperidin-4-yl]benzoyl}amino}phenyl)carbamate**

- 5 *tert*-Butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate (prepared as described in Method 4 above; 108.1 g, 273.3 mmol), 1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (35.6 g, 287 mmol) and palladium on charcoal (3.09g, 1.37 mmol) were charged to a suitable pressure vessel. Tetrahydrofuran (920 ml), water (54 ml) and acetic acid (32.8 g, 546.7 mmol) were charged and the stirred mixture heated to 60 °C under 3 bar of hydrogen until
- 10 the reaction deemed complete. The mixture was then cooled to 40 °C and 2 M sodium hydroxide solution (410 ml, 820 mmol) added. On cooling to 25 °C the mixture was filtered to remove catalyst before tetrahydrofuran (650 ml) was added and the organic phase separated. The organic phase was partially concentrated by distillation before toluene (575 ml) was added. The distillation was continued whilst maintaining the reaction
- 15 volume with further addition of toluene (690 ml). The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature over about 3 hours during which the product crystallizes. The solid was collected by filtration, washed with toluene (460 ml), then ethyl acetate (230 ml) before being dried *in vacuo* at 45 °C to constant weight to give the title compound (114.9 g, 83 %).
- 20 Spectrum: (DMSO *d*₆), δ 1.434(s, 9H), 1.70 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); Mass Spectrum: M+H⁺ 504.

Method 7

tert-Butyl {2-[(4-{1-[(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzoyl)amino]phenyl}carbamate



5

1,5-Dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde (114 mg, 0.92 mmol) was added to a solution of *tert*-butyl 2-[(4-piperidin-4-ylbenzoyl)amino]phenylcarbamate (289 mg, 0.73 mmol) in dichloromethane (6 ml) followed by acetic acid (50 μ l, 0.87 mmol). The reaction mixture was allowed to stir under nitrogen for 2.5 hours. Sodium triacetoxyborohydride (233 mg, 1.10 mmol) was added and the reaction mixture allowed to stir, at ambient temperature, for 18 hours (overnight). Saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 ml) was then added to the reaction and allowed to stir for 15 minutes. The organic phase was separated and the aqueous phase re-extracted with dichloromethane (10 ml). The combined organics were washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated to dryness to afford the product as a colourless gum (308 mg, 84%), which was used without further purification; Mass Spectrum: $M+H^+$ 504.

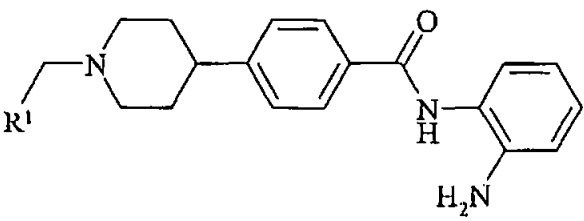
10

15

68

Claims

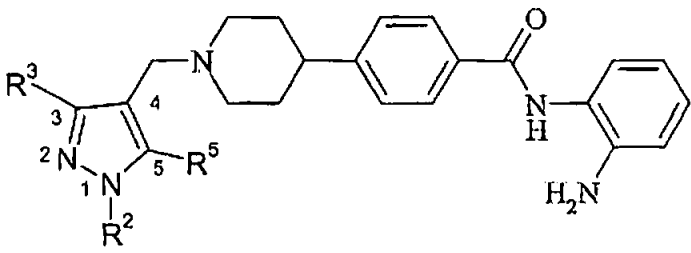
1. A compound of formula (I):



(I)

wherein R¹ is a C-linked pyrazole ring, which is optionally substituted by one or more groups selected from C₁₋₄alkyl, C₃₋₄cycloalkyl, C₁₋₄alkoxy and C₃₋₄cycloalkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1 of formula (IA)

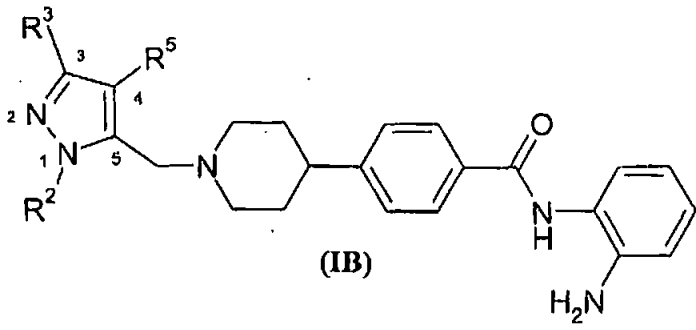


(IA)

where R² is hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₃₋₄cycloalkyl, and

R³ and R⁵ are independently selected from hydrogen, C₁₋₄alkyl, C₃₋₄cycloalkyl, C₁₋₄alkoxy or C₃₋₄cycloalkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 of formula (IB)



(IB)

61

where R^2 , R^3 and R^5 are as defined in claim 2; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound according to claim 2 or claim 3 wherein R^2 is hydrogen, methyl,
5 ethyl, propyl, cyclopropyl, methylcyclopropyl or cyclobutyl.
5. A compound according to claim 2 or claim 3 wherein R^2 is hydrogen, methyl or ethyl.
- 10 6. A compound according to any one of the claims 2 to 5 wherein R^3 and R^5 are independently selected from are hydrogen methyl, ethyl, propyl, cyclopropyl, methylcyclopropyl, methoxy, ethoxy, propoxy or cyclopropoxy.
7. A compound according to any one of the claims 2 to 5 wherein R^3 and R^5 are
15 independently selected from hydrogen, methyl, ethyl or methoxy.
8. A compound according to any one of claims 2 to 7 wherein at least one group selected from R^2 , R^3 and R^5 is other than hydrogen.
- 20 9. A compound according to claim 1 which is selected from anyone of the following:
N-(2-aminophenyl)-4-[1-(1H-pyrazol-3-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;
N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(5-methoxy-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;
N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(3-ethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;
25 N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;
N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;
N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;
30 N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-Aminophenyl)-4-{1-[(1-ethyl-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

5 *N*-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1-ethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide;

N-(2-aminophenyl)-4-{1-[(1-ethyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamide

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 10. A pharmaceutical composition which comprises a compound according to any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

11. A compound as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically
15 acceptable salt thereof, for use as a medicament.

12. A compound as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer.

20 13. The use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of a HDAC inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

14. A method for producing a HDAC inhibitory effect in a warm-blooded animal, such
25 as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 9.

15. The use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for use in the
30 production of a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man.

63

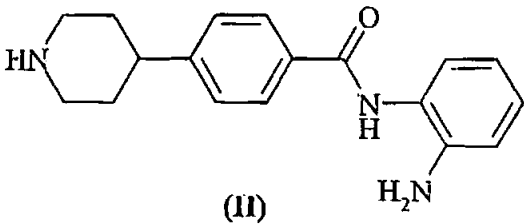
16. A method for producing a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A method of treating cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer.

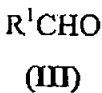
19. A process for preparing a compound as claimed in any one of claims 1 to 9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises either:

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



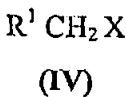
wherein the aniline moiety may be appropriately protected;

with a compound of the formula (III)



in the presence of a reducing agent, wherein R^1 is as defined in claim 1; or

(b) the reaction of a compound of formula (II) as defined above with a compound of formula (IV)

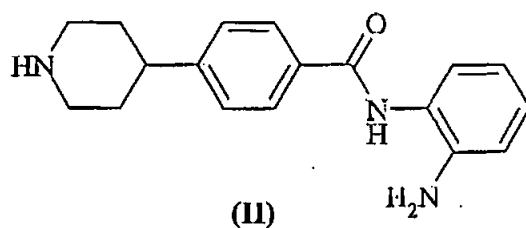


in the presence of a suitable base;

wherein R^1 is as defined in claim 1 and X is a reactive group;

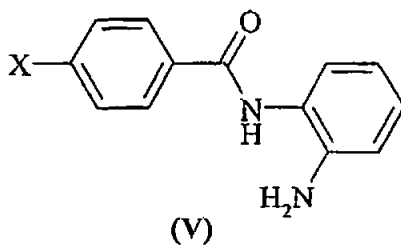
and thereafter, if necessary, removing any residual protecting groups that may be present.

20. A process of preparing a compound of formula (II)

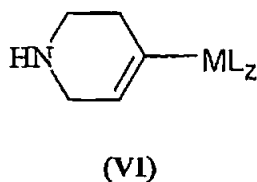


which comprises either:

- (i) the reaction, in the presence of a suitable base, of a compound of the formula (V),



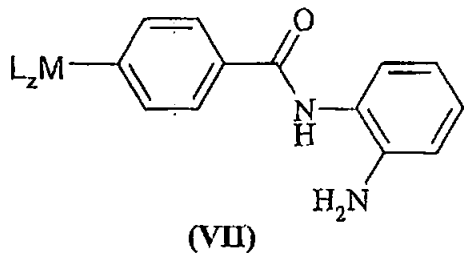
wherein the aniline may be appropriately protected and X is a reactive group, with a compound of the formula (VI)



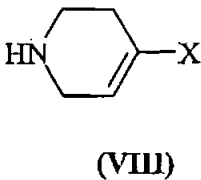
- wherein M is a metal, L is a ligand, integer z is 0 to 3, and the tetrahydropyridine ring may be protected; or
- (ii) the reaction, in the presence of a suitable base, of a compound of the formula (VII), wherein the aniline and the tetrahydropyridine may be appropriately protected and M, L and z are as defined above,

65

- 58 -



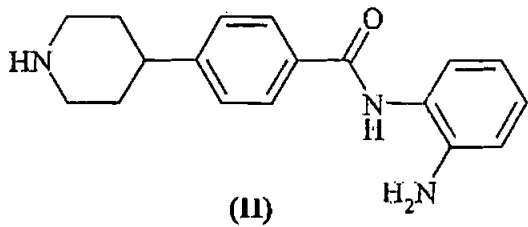
with a compound of Formula (VIII):



wherein X is a reactive group;

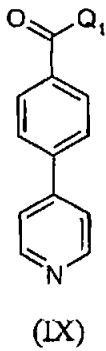
- 5 and thereafter, if necessary, and in any suitable order or combination:
 - (a) removing any protecting groups from the tetrahydropyridine, and/or
 - (b) reduction of the tetrahydropyridine to piperidine and/or
 - (c) removing any residual protecting groups present.

10 21. A process of preparing a compound of formula (II)



which comprises:

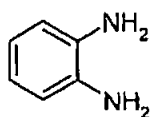
the reaction, in the presence of a suitable solvent, of a compound of formula (IX),
 wherein Q₁ is -OH, -Cl, or -O⁻ Q₂⁺ (wherein Q₂⁺ is a cation)



66

- 59 -

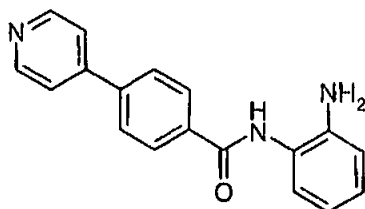
with a compound of formula (X)



(X)

and wherein one of the amino groups in the compound of formula (X) may be protected;

5 to form a compound of formula (XI)



(XI)

wherein the aniline may be protected;

and thereafter:

10 converting the compound of formula (XI) to a compound of formula (II) by reducing the
pyrindin-4-yl ring to a piperidine-4-yl ring using a suitable reducing agent and/or suitable
reducing conditions; and
optionally removing any residual protecting groups present.

68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/003838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/06 A61P35/00 A61K31/454		
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		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/087057 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; STOKES ELAINE SOPHIE ELI) 23 October 2003 (2003-10-23) cited in the application page 1, paragraph 1 claim 1	1, 13
☐ 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. * & * document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 January 2007		Date of mailing of the international search report 06/02/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Fanni, Stefano

6Y

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/003838

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

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

Remark on Protest

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

69

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/003838

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03087057	A	23-10-2003	AU 2003217054 A1	27-10-2003
			BR 0308875 A	04-01-2005
			CA 2480356 A1	23-10-2003
			CN 1642915 A	20-07-2005
			EP 1495002 A1	12-01-2005
			JP 2005533011 T	04-11-2005
			MX PA04009689 A	11-01-2005
			US 2005171103 A1	04-08-2005

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
26 de abril de 2007 (26.04.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/045844 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(GB/GB): AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2006/003838

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

(22) Fecha de Presentación Internacional:
17 de octubre de 2006 (17.10.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0521244.4 19 de octubre de 2005 (19.10.2005) GB

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección disponible):
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
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, LV, LY, MA, MD,
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.

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

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, 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).

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

(72) Inventores, e

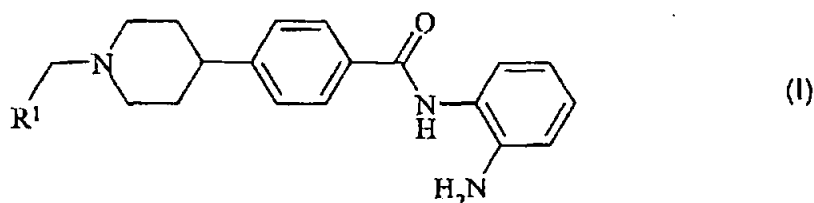
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
ANDREWS, David, Michael [GB/GB]; AstraZeneca R &
D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10
4TG (GB). STOKES, Elaine Sophie Elizabeth [GB/GB];
AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4TG (GB). TURNER, Andrew [GB/GB];
AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield
Cheshire SK10 4TG (GB). WARING, Michael, James

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

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

(54) Título: COMPUESTOS DE BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE HISTONA DEACETILASA



(57) Extracto: La invención concierne a compuestos de benzamida de fórmula (I), en donde R¹ es un anillo pirazol C-enlazado, que se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de C₁₋₄alquilo, C₃₋₄cicloalquilo, C₁₋₄alcoxi y C₃₋₄cicloalcoxi; o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere igualmente a procesos para la preparación de tales compuestos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su empleo en la fabricación de un medicamento para uso como agente antiproliferativo en la prevención o tratamiento de tumores u otras enfermedades proliferativas, que son sensibles a la inhibición de histona deacetilasa (HDAC).

WO 2007/045844 A1

COMPUESTOS DE BENZAMIDA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE HISTONA DEACETILASA

Esta invención concierne a ciertos compuestos novedosos de benzamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que son potentes inhibidores de la enzima histona deacetilasa (HDAC). La invención se refiere asimismo a procesos para la fabricación de estos novedosos compuestos de benzamida, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la fabricación de medicamentos para inhibir HDAC en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

La actividad HDAC se ha asociado con un número de estados patológicos, tales como cáncer (Marks *et al.*, *Nature Reviews*, 1, 194-202, (2001)), fibrosis quística (Li, S. *et al.*, *J. Biol Chem.*, 274, 7803-7815, (1999)), corea de Huntington (Steffan, J. S. *et al.*, *Nature*, 413, 739-743, (2001)) y anemia drepanocítica (Gabbianelli, M. *et al.*, *Blood*, 95, 3555-3561, (2000)). En consecuencia, la invención se extiende asimismo a métodos de tratar cualquiera de las enfermedades ya mencionadas usando los compuestos de benzamida de la presente invención, así como al uso de estos compuestos de benzamida en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos.

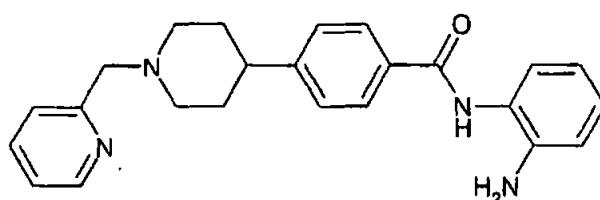
En la célula eucariótica, el ADN se compacta rutinariamente para evitar la accesibilidad del factor de transcripción. Cuando la célula es activada, este ADN compacto se pone a disposición de proteínas de fijación del ADN, permitiendo así la inducción de la transcripción génica (Beato, M., *J. Med. Chem.*, 74, 711-724 (1996); Wolffe, A. P., *Nature*, 387, 16-17 (1997)). El ADN del núcleo se asocia con proteínas del núcleo conocidas como histonas para formar un complejo conocido como cromatina. Las histonas del núcleo, denominadas H2A, H2B, H3 y H4 están rodeadas por 146 pares de bases de ADN para formar la unidad fundamental de cromatina, que se conoce como el nucleosoma. Las colas de N-terminales de las histonas del núcleo contienen residuos de lisina que son sitios para la

72

acetilación postrascriptcional. La acetilación del grupo amino terminal en la cadena lateral de la lisina neutraliza el potencial de la cadena lateral para formar una carga positiva, y se cree que impacta la estructura de cromatina.

Las histona desacetilasas (HDACs) son enzimas con contenido de zinc que catalizan el retiro de grupos acetilo de los extremos ϵ -amino de residuos de lisina agrupados cerca del extremo amino de las histonas nucleosómicas. Las HDACs pueden dividirse en dos clases, la primera (HDAC 1, 2, 3 y 8) representada por proteínas de levadura tipo Rpd3, y la segunda (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 y 10) representada por proteínas de levadura tipo Hda1. El proceso reversible de acetilación es importante en la regulación trascricional y la progresión del ciclo celular. Además, la desregulación de HDAC se ha asociado con varias neoplasias malignas y se ha demostrado que los inhibidores de HDAC, tales como la tricostatina A (un producto natural aislado de *Streptomyces hygroscopicus*), exhiben significativos efectos anti-neoplásicos e inhibición del crecimiento celular (Meinke, P. T., *Current Medicinal Chemistry*, 8, 211-235 (2001)). Yoshida *et al.*, *Exper. Cell Res.*, 177, 122-131 (1988) enseñan que la tricostatina A ocasiona la detención de los fibroblastos de rata en las fases G1 y G2 del ciclo celular, implicando por ello el papel de la HDAC en la regulación del ciclo celular. Más aún, se ha demostrado que la tricostatina A induce la diferenciación terminal, inhibe el crecimiento celular y previene la formación de tumores en ratones (Finnin *et al.*, *Nature*, 401, 188-193 (1999)).

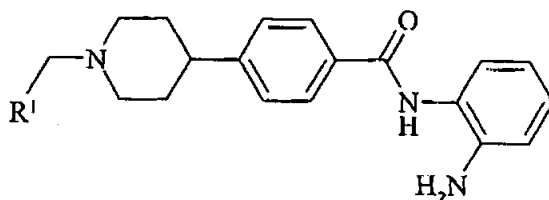
Se sabe a partir de las Solicitudes Internacionales de Patente publicadas No. WO 03/087057 y WO 03/092686 que ciertos derivados de benzamida son inhibidores de HDAC. Un compuesto particular divulgado en WO 03/087057 es N-(2-aminofenil)-4-[1-(pirid-2-ilmetil)piperidin-4-il]benzamida [1] (cuya estructura se muestra a continuación).



(1)

Se ha descubierto actualmente que ciertos derivados de benzamida que llevan un grupo pirazol opcionalmente sustituido en lugar del grupo piridilo son potentes inhibidores de HDAC. Adicionalmente, se ha descubierto también que compuestos particulares de la presente invención poseen otras propiedades farmacéuticas favorables, incluidas una ventajosa potencia celular o *in vivo*, ventajosas propiedades DMPK (por ejemplo, un perfil de biodisponibilidad favorable y/o niveles favorables libres de plasma y/o una semivida favorable y/o un volumen favorable de distribución), así como una solubilidad excelente o mejorada. Además, los derivados de benzamida de la presente invención muestran por lo general una actividad particularmente baja en un Análisis de Inhibición de Canal de Potasio codificada por hERG, el cual es un indicador de efectos secundarios cardiovasculares serios e indeseados en la clínica.

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



(I)

en donde R^1 es un anillo pirazol enlazado a carbono, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{3-4} cicloalcoxi; o su sal farmacéuticamente aceptable.

Hay que entender que ciertos compuestos de Fórmula (I) definidos anteriormente pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo. Hay que entender que la presente invención incluye en su definición cualquiera

74

forma tautomérica tal, o su mezcla, que posea la actividad ya mencionada, y que no se limita simplemente a una forma tautomérica cualquiera utilizada en los esquemas de las fórmulas o designada en los Ejemplos.

Donde se seleccionan radicales opcionales de "uno o más" grupos radicales hay que entender que esta definición incluye todos los radicales que se están seleccionando de uno de los grupos especificados o los radicales que se están seleccionando de dos o más de los grupos especificados.

Radicales opcionales apropiados para R^1 pueden estar presentes en cualesquiera átomos de carbono o nitrógeno disponibles en el anillo pirazol.

R^1 lleva convenientemente de 1 a 3 grupos radicales. Alternativamente, R^1 es no sustituido.

Tal como se emplea en esta solicitud, el término "alquilo" se refiere a cadenas rectas o ramificadas. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de anillo, pero puede incluir adicionalmente cadenas en la forma de grupos cicloalquil-alquilo. Por analogía, los términos "alcoxi" y "cicloalcoxi" comprenden grupos alquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo enlazados a través de un átomo de oxígeno.

Radicales C_{1-4} alquilo o C_{3-4} cicloalquilo apropiados para R^1 incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopropilmetilo.

Radicales C_{1-4} alcoxi y C_{3-4} cicloalcoxi apropiados para R^1 incluyen metoxi, etoxi, propoxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi, o metilciclopropoxi.

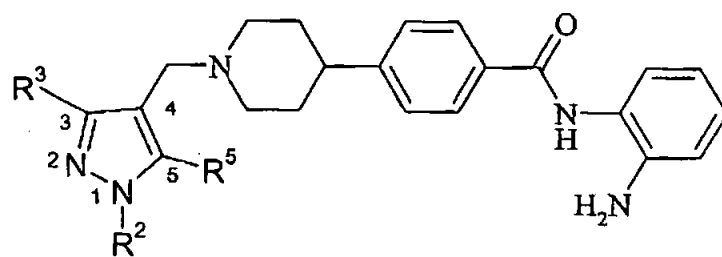
En una incorporación particular de la invención, R^1 es un anillo pirazol enlazado a carbono, que se sustituye opcionalmente por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi.

En una incorporación adicional de la invención, R^1 es un anillo pirazol enlazado a carbono, que se sustituye opcionalmente por 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de C_{1-2} alquilo o C_{1-2} alcoxi.

Ejemplos de grupos R^1 incluyen pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 3-etilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirazol-5-ilo, 1,3-dimetilpirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetilpirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-5-metoxipirazol-4-ilo, 1,5-dimetilpirazol-4-ilo, 1-etil-5-metilpirazol-4-ilo, 1-

etilpirazol-4-ilo, y 1-etil-3-metilpirazol-4-ilo (sujeto a tautomerismo donde sea posible).

En una incorporación adicional de la invención, compuestos de fórmula (I) comprenden compuestos de fórmula (IA)

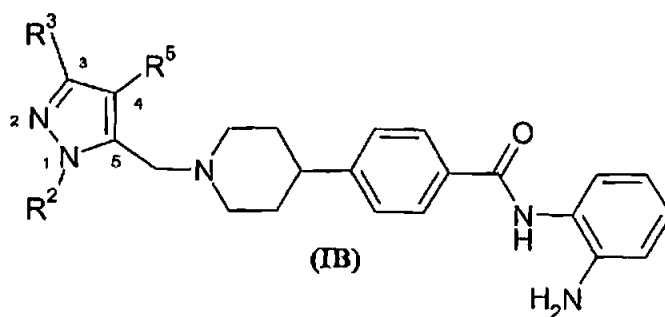


(IA)

donde R^2 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{3-4} cicloalquilo, y R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{3-4} Cicloalcoxi.

Se apreciará que los átomos de anillo de la porción pirazol de la molécula de fórmula (IA) se numeran generalmente como se indica en el diagrama anterior. Sin embargo, la molécula está sujeta a tautomerismo en el caso donde R^2 es hidrógeno, donde la alternación de grupos hidrógeno de un nitrógeno del anillo pirazol al otro, significa los pirazoles sustituidos, donde por lo menos uno de R^3 ó R^5 es distinto de hidrógeno, son inevitablemente mezclas de cada tautómero, y que R^3 y R^5 se consideran por lo tanto intercambiables.

En una incorporación alternativa, la invención provee un compuesto de fórmula (IB)



(IB)

donde R^2 , R^3 y R^5 son como se definen en relación con la fórmula (IA)

Nuevamente, se apreciará que la porción pirazol de la molécula de fórmula (IB) se numera generalmente de acuerdo con lo delineado en el diagrama anterior. No obstante, al igual que para los compuestos de

7b

fórmula (IA) discutidos anteriormente, la molécula está sometida igualmente a tautomerismo cuando R^2 es hidrógeno.

Ejemplos particulares de R^2 incluyen hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metilciclopropilo o ciclobutilo.

Por ejemplo, R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o ciclopropilo.

En una incorporación particular, R^2 es hidrógeno, metilo o etilo.

En una incorporación adicional, R^2 es hidrógeno o metilo.

Ejemplos particulares de grupos R^3 y R^5 son hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metoxi, etoxi, propoxi o ciclopropoxi.

Ejemplos particulares de grupos R^3 ó R^5 incluyen hidrógeno, metilo, etilo o metoxi.

Apropiadamente, no más de un grupo R^3 ó R^5 es un C_{1-4} alcoxi.

En una incorporación particular, por lo menos uno y, preferiblemente, dos grupos R^2 , R^3 y R^5 son distintos de hidrógeno.

En una incorporación particular de la invención, los compuestos tienen la fórmula estructural (IA) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo, y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, o C_{1-4} alcoxi.

En una incorporación adicional, los compuestos tienen la fórmula estructural (IA) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno, metilo o etilo, y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, etilo o metoxi.

En una incorporación adicional, los compuestos tienen la fórmula estructural (IA) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno o metilo, y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, etilo o metoxi.

En una incorporación adicional, los compuestos tienen la fórmula estructural (IA) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno o metilo, y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo o metoxi.

X

En una incorporación adicional, los compuestos tienen la fórmula estructural (IA) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno o metilo, y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o metilo.

En una incorporación particular de la invención, los compuestos tienen la fórmula estructural (IB) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, o C_{1-4} alcoxi.

En una incorporación adicional, los compuestos tienen la fórmula estructural (IB) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno, metilo o etilo, y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, etilo o metoxi.

En una incorporación adicional, los compuestos tienen la fórmula estructural (IB) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno o metilo, y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo, etilo o metoxi.

En una incorporación adicional, los compuestos tienen la fórmula estructural (IB) mostrada más arriba en donde R^2 es hidrógeno o metilo, y R^3 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, metilo o metoxi.

Compuestos particulares de la invención incluyen uno cualquiera de los siguientes:

N-(2-aminofenil)-4-[1-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(5-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(3-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida;

28

N-(2-aminofenil)-4-{1,[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}
benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}
benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}
benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}
benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}
benzamida;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Hay que entender que ciertos compuestos de la fórmula I anterior pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la presente invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas que poseen actividad antiproliferativa. Hay que entender igualmente que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden exhibir polimorfismo, y que la presente invención abarca la totalidad de tales formas que poseen actividad antiproliferativa.

Una sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula I, que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal un metal alcalino o alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio. Una sal apropiada, farmacéuticamente aceptable, apropiada de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal formada en el cuerpo humano o animal luego de la administración de un compuesto de la Fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en la forma de un profármaco – que es un compuesto que se descompone en el cuerpo

29

humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Un profármaco puede utilizarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Un profármaco puede formarse cuando el compuesto de la invención contiene un grupo apropiado o radical al cual puede fijarse un grupo modificador de propiedades. Ejemplos de profármacos incluyen derivados de amida escindible *in vivo* que pueden formarse en un grupo amino en un compuesto de la Fórmula I.

Por consiguiente, la presente invención incluye aquellos compuestos de la Fórmula I, como se definen anteriormente, cuando se hacen disponibles mediante síntesis orgánica o cuando se hacen disponibles en el cuerpo en el cuerpo humano o animal mediante la escisión de un profármaco de los mismos. Por lo tanto, la presente invención incluye aquellos compuestos de la Fórmula I que se producen por medios sintéticos orgánicos y, además, aquellos compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal mediante el metabolismo de un compuesto precursor, que es un compuesto de la Fórmula I, puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

Un profármaco apropiado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I es uno que se basa en un juicio médico razonable como apropiado para administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseadas y sin toxicidad indebida.

Se han descrito varias formas de profármacos, por ejemplo, en los siguientes documentos:

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

80

- e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences. 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; and
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un profármaco apropiado, farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, su derivado de una amida escindible *in vivo*. Amidas apropiadas farmacéuticamente aceptables formadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos (1-10C)alcanoilo tales como un grupo acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Ejemplos de radicales de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, *N*-alquilaminometilo, *N,N*-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(1-4C)alquilpiperazin-1-ilmetilo.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I pueden ejercerse en parte por uno o más metabolitos que se forman en el cuerpo humano o animal luego de la administración de un compuesto de la Fórmula I. Como se expuso anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I pueden ejercerse igualmente mediante el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Preparación de Compuestos de Fórmula I

Se apreciará por una persona experta en el arte que puede ser necesario/deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos en algunos de los procesos/reacciones mencionados en esta solicitud. Los casos donde es necesaria o deseable la protección, y métodos apropiados para proporcionar tal protección son conocidos por los expertos en el arte. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para ilustración, véase T.W. Green & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley and Sons,

1999). En consecuencia, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en esta solicitud.

Por lo general, cualesquiera grupos protectores utilizados en los procesos descritos en esta solicitud pueden seleccionarse de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por el químico experto como apropiados para la protección del grupo en cuestión y pueden introducirse por métodos convencionales. Pueden retirarse grupos protectores por cualquier método conveniente, como se describe en la literatura o conocidos por el químico experto como apropiados para el retiro del grupo protector en cuestión, seleccionándose tales métodos para efectuar el retiro del grupo protector con alteración mínima de grupos en cualquier parte en la molécula.

Ejemplos específicos de grupos protectores se dan a continuación por razones de conveniencia, en los cuales "inferior", como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al cual se aplica tiene preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Donde, a continuación, se indican ejemplos específicos de métodos para el retiro de grupos protectores, éstos análogamente no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente están, naturalmente, dentro del ámbito de la invención.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores varían necesariamente con la elección del grupo protector. En consecuencia, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede retirarse por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de

litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino es, por ejemplo, un grupo ftaloilo, el cual puede retirarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

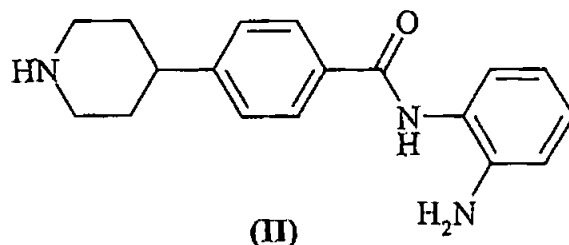
Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Por consiguiente, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un grupo aroilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador, tal como paladio en carbón.

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

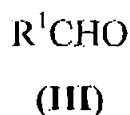
Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte químico.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, proceso que comprende:

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



en donde la fracción anilina puede protegerse apropiadamente; con un compuesto de la Fórmula (III)



donde R^1 es como se define en esta solicitud, en la presencia de un agente reductor,

y posteriormente, si es necesario, retirar cualesquiera grupos protectores residuales que puedan estar presentes.

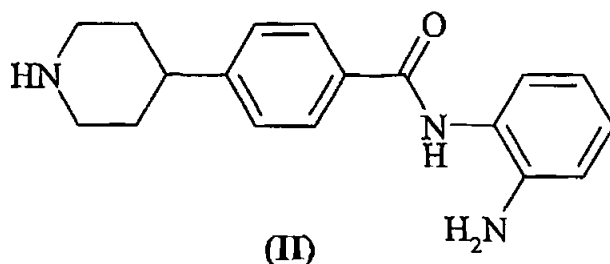
Un agente reductor apropiado para uso en el proceso (a) incluye, por ejemplo, una sal de borohidruro inorgánico tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio e hidrógeno. La aminación reductora usando hidrógeno se lleva opcionalmente a cabo en la presencia de un catalizador apropiado, tal como, por ejemplo, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Pt/C, PtO₂ o Rh en alúmina, y puede llevarse igualmente a cabo bajo presión, por ejemplo de 1-10 bares en un rango de temperaturas, por ejemplo 0-150°C. El proceso (a) puede llevarse a cabo en la presencia de un ácido apropiado. Un ácido apropiado para el proceso (a), incluye un ácido de Bronsted tal como, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido *paratolueno* sulfónico o ácido canforsulfónico; o un ácido de Lewis de fórmula MQ_z, en donde M es un metal, Q es un grupo reactivo tal como, por ejemplo, un grupo halo o sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo, y z

JP

está en el rango de 1-6 y el valor de z dependerá del metal M . Ejemplos típicos de ácidos de Lewis apropiados incluyen trifluoruro de boro, trifluorometanosulfonato de escandio (III), cloruro de estaño (VI), isopropóxido de titanio (IV) o cloruro de zinc (II).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante

(b) reacción de un compuesto de la fórmula (II),



en donde la anilina puede protegerse apropiadamente;

con un compuesto de la Fórmula (IV)



(IV)

en la presencia de una base adecuada;

en donde X es un grupo reactivo;

y, posteriormente, si es necesario, retirar cualesquiera de los grupos protectores residuales que puedan estar presentes.

Un grupo reactivo apropiado X es, por ejemplo, un grupo halógeno o sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo.

Una base apropiada para uso en el proceso (b) anterior es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, diisopropiltilamina (DIPEA), *N*-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo

85

hidruro de sodio, un bicarbonato de metal alcalinotérreo tal como bicarbonato de sodio, o un alcóxido de metal tal como etóxido de sodio.

Un grupo protector apropiado para la fracción anilina o el anillo piperidina puede ser un carbamato tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Ejemplos particulares de grupos R^1 son como se describe anteriormente.

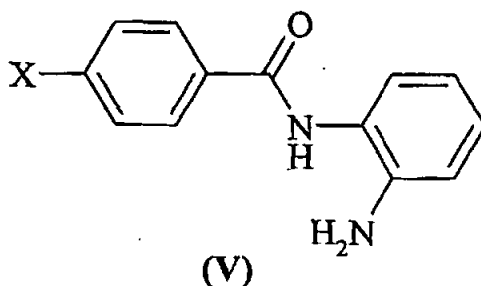
Las reacciones definidas en los procesos (a) y (b) se llevan convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo.

Preparación de materiales de partida

Preparación del Compuesto de Fórmula II

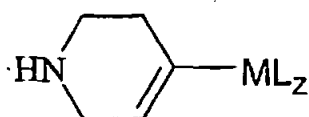
El compuesto de la Fórmula II anterior puede prepararse por cualquiera de los siguientes procesos:

(c) La reacción de un compuesto de la Fórmula (V), en donde la anilina puede protegerse apropiadamente,



en donde X es un grupo reactivo como se define anteriormente,
con un compuesto de la Fórmula (VI) en la presencia de una base apropiada

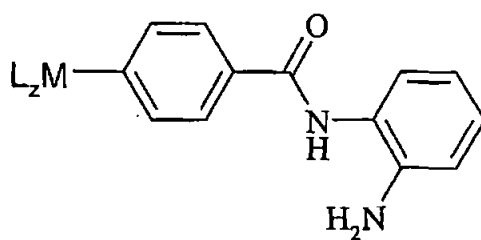
26



(VI)

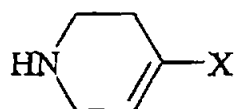
en donde M es un metal, L es un ligando, el número entero z es 0 a 3, y el anillo tetrahidropiridina puede protegerse; o

la reacción de un compuesto de la Fórmula (VII), en donde la anilina y la tetrahidropiridina puede protegerse apropiadamente y M, L y z son como se definen anteriormente,



(VII)

con un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

en la presencia de una base apropiada;

en donde X es un grupo reactivo, como se define anteriormente,

y, posteriormente, si es necesario, y en cualquier orden o combinación apropiados:

retirar cualesquiera grupos protectores de la tetrahidropiridina, y/o

reducción de la tetrahidropiridina a piperidina y/o

retirar cualesquiera grupos protectores residuales presentes.

Un grupo protector apropiado para el anillo tetrahidropiridina es un grupo tal como *tert*-butoxicarbonilo (referido igualmente en esta solicitud como "BOC") o benciloxicarbonilo. Un grupo protector apropiado para la fracción anilina puede ser también un carbamato tal como BOC o benciloxicarbonilo.

87

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

La reacción definida en el proceso (c) se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. Las reacciones se llevan convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, preferiblemente en el rango 40 a 80°C;

El metal M puede ser cualquier metal conocido en la literatura por formar compuestos organometálicos que experimentan reacciones catalíticas de enlazamiento cruzado. Ejemplos de metales apropiados incluyen boro, estaño, zinc y magnesio.

Un valor apropiado para el número entero z depende del metal M, pero usualmente está en el rango 0-3.

Valores apropiados para el ligando L, cuando está presente, incluyen, por ejemplo, un ligando hidroxilo, halo, (1-4C)alcoxi o (1-6C)alquilo, por ejemplo un ligando hidroxilo, bromo, cloro, fluoro, yodo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo o, donde el número entero z es 2 y M es boro, los dos ligandos presentes pueden conectarse de manera que, junto con el átomo de boro al cual se

84

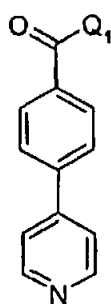
unen, formen un anillo. Convenientemente, el grupo ML_2 es un grupo de la fórmula $-BL^1L^2$, donde B es boro y L^1 y L^2 son como se definen para el ligando L anterior. En particular, los ligandos L^1 y L^2 pueden conectarse de tal manera que, junto con el átomo de boro al cual se unen, formen un anillo. Por ejemplo, L^1 y L^2 pueden definir conjuntamente un grupo oxi-(2-4C)alquilen-oxi, por ejemplo un grupo oxietilenoxi, pinacolato ($-O-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-O-$) u oxipropilenoxi de manera que, junto con el átomo de boro al cual se unen, formen un grupo éster de ácido bórico cíclico.

Un catalizador apropiado para el proceso (c) incluye, por ejemplo, un catalizador metálico tal como un catalizador paladio (0), paladio (II), níquel (0) o níquel (II), por ejemplo tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfino)níquel (0), cloruro de níquel (II), bromuro de níquel (II), cloruro de bis(trifenilfosfino)níquel (II) o dicloro[1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). Adicionalmente, un iniciador de radical libre puede agregarse convenientemente, por ejemplo un compuesto azo tal como azo(bisisobutironitrilo).

Convenientemente el anillo tetrahidropiridina se reduce a un anillo piperidina en el procesos (c) anterior mediante hidrogenación. Opcionalmente la hidrogenación se lleva a cabo en la presencia de un catalizador apropiado, tal como, por ejemplo, Pd/C, $Pd(OH)_2/C$, Pt/C, PtO_2 o Rh en alúmina, e igualmente puede llevarse a cabo bajo presión, por ejemplo 1-10 bares. La hidrogenación se realiza también en la presencia de una ácido adecuado, por ejemplo ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético y ácido metanosulfónico, y en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, agua, etanol, tetrahidrofurano (THF), metanol, acetonitrilo o propan-2-ol.

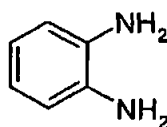
d) La reacción de un compuesto de la fórmula (IX), en donde Q_1 es -OH, -Cl, o $-O^- Q_2^+$ (en donde Q_2^+ es un catión)

84



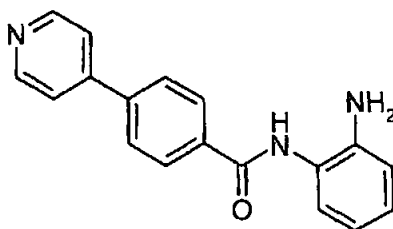
(IX)

con un compuesto de la fórmula (X) en la presencia de un disolvente apropiado y en donde uno de los grupos amino en el compuesto de la Fórmula (X) puede protegerse;



(X)

para formar un compuesto de la fórmula (XI)



(XI)

en donde la anilina puede protegerse;

y, posteriormente:

convertir el compuesto de la Fórmula (XI) en un compuesto de la fórmula (II) reduciendo el anillo pirindin-4-ilo a un anillo piperidin-4-ilo usando un agente reductor apropiado y/o condiciones de reducción adecuados; y retira opcionalmente cualesquiera grupos protectores presentes.

Un valor apropiado para Q_1 es $-O^- Na^+$ (es decir, $-O^- Q_2^+$, en donde Q_2^+ es Na^+). Convenientemente, uno de los grupos amino del compuesto de la Fórmula (X) se protege por un grupo protector amino apropiado como se define anteriormente, tal como un grupo BOC.

Convenientemente, la anilina se protege por un grupo protector amino como se define anteriormente, tal como un grupo BOC, en el compuesto de la Fórmula (XI).

Cualquier disolvente, tal como los previamente mencionados en esta solicitud, puede utilizarse para la reacción de los compuestos IX y X.

El compuesto de la Fórmula (XI) se convierte en un compuesto de la fórmula (II) usando un agente reductor apropiado y/o condiciones de reducción adecuadas. Un proceso apropiado es la hidrogenación. Opcionalmente, la hidrogenación se lleva a cabo en la presencia de un catalizador apropiado, tal como, por ejemplo, Pd/C, Pd(OH)₂/C, Pt/C, PtO₂ o Rh en alúmina, e igualmente puede llevarse a cabo bajo presión, por ejemplo 1-10 bares. La hidrogenación se realiza también en convenientemente en la presencia de un ácido adecuado, por ejemplo ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido acético y ácido metanosulfónico, y en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes tal como, por ejemplo, agua, etanol, tetrahidrofurano (THF), metanol, acetonitrilo o propan-2-ol.

Un método apropiado para la preparación del compuesto de fórmula (XI) comprende la conversión del compuesto (IX) en un derivado reactivo del ácido carboxílico (que puede producirse *in situ* y no es necesariamente aislado), seguida por la reacción subsiguiente con un compuesto de la fórmula (X).

Un derivado reactivo apropiado de un ácido carboxílico es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo; el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida; o el producto de la reacción de un ácido con cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazinil-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), o el producto de la reacción de un ácido con 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI).

Compuestos de fórmulas (III) y (IV) son obtenibles de fuentes comerciales, por ejemplo Flurochem Ltd, Old Glossop, Derbyshire SK13 7RY, UK, o pueden sintetizarse usando métodos que son conocidos por los expertos en el arte y/o relacionados en la literatura, por ejemplo Makino, K.; Kim, H.S and Kurasawa Y; J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 489- 497 y las referencias contenidas allí.

Análisis

Los siguientes análisis (a) a (c) pueden utilizarse para cuantificar los efectos de uno o más de los compuestos de la presente invención como inhibidores de HDAC, como inhibidores *in vitro* de la HDAC1 humana de recombinante producida en células de insecto Hi5, y como inductores *in vitro & in vivo* de la acetilación de Histona H3 en células completas y en tumores. Evalúan asimismo la capacidad de tales compuestos de inhibir la proliferación de células neoplásicas humanas.

(a) Análisis Enzimático *In vitro* de HDAC1 recombinante

Inhibidores de HDAC se cribaron contra HDAC1 humana recombinante producida en células de insecto Hi5. La enzima se clonó con una etiqueta FLAG en el C-terminal del gen y se purificó por afinidad usando agarosa Anti-FLAG M2 de SIGMA (A2220).

Los análisis de desacetilasa se llevaron a cabo en una reacción de 50 μ l. HDAC1 (75 ng de enzima) diluida en 15 μ l de amortiguador de reacción (25 mM TrisHCl (pH 8), 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$) se mezcló o bien con amortiguador solo (10 μ l) o bien con amortiguador que contenía compuesto (10 μ l) durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se agregaron 25 μ M péptido de histona H4 acetilada (KI 174 Biomol) diluida en 25 μ l de amortiguador a la reacción y se incubaron durante hora a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción por la adición de un volumen igual (50 μ l) de revelador fluor-de-lys (Biomol) que contenía tricostatina A a 2 μ M. Se dejó desarrollar la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se midió la fluorescencia a una

longitud de onda de excitación de 360 nM y una longitud de onda de emisión de 465 nM. Se determinaron los valores IC_{50} para los inhibidores de la enzima HDAC preparando curvas de dosis y respuesta con compuestos individuales y determinando la concentración de inhibidor que producía una disminución del 50% en la señal máxima (control del diluyente).

(b) Análisis *In vitro* de la Inhibición de la Proliferación en Células Completas

Se analizó la inhibición de la proliferación en células completas empleando el *Promega cell titer 96 aqueous proliferation assay* (Promega #G5421). Células HCT116 se sembraron en placas de 96 pocillos con 1×10^3 células/pocillo, y se dejaron adherir de un día para otro. Las células se trataron con inhibidores durante 72 horas. Se agregaron 20 μ l del colorante de tetrazolio MTS a cada pocillo y las placas se re-incubaron durante 3 horas. A continuación se midió la absorbancia en un lector de placas de 96 pocillos a 490 nM. Los valores IC_{50} de los inhibidores HDAC se determinaron trazando curvas de respuesta a dosis con compuestos individuales y determinando la concentración del inhibidor que produce una disminución del 50% en la señal máxima (control de diluyente).

(c) Análisis Enzimático *In vitro* de la Actividad de la Histona Deacetilasa en Células Completas

Se cuantificó la acetilación de histona H3 en células completas usando inmunohistoquímica y análisis utilizando el Cellomics arrayscan. Células A549 o HCT116 se sembraron en placas de 96 pocillos con 1×10^4 células/pocillo, y se dejaron adherirse de un día para otro. Las células se trataron con inhibidores durante 24 horas y luego se fijaron en 1.8% formaldehído en solución salina amortiguada tris (TBS) durante una hora. Las células se permeabilizaron con metanol helado durante 5 minutos, se enjuagaron en TBS y luego se bloquearon en TBS 3% de leche en polvo baja en grasa durante 90 minutos. Las células se incubaron con anticuerpos

policlonales, específicos de la histona H3 acetilada (Upstate #06-599) diluida 1 en 500 en TBS 3% leche durante una hora. Las células se enjuagaron tres veces en TBS y luego se incubaron con anticuerpos secundarios conjugados con fluoresceína (Molecular Probes #A11008) & Hoechst 333542 (1 µg/ml) (Molecular Probes #H3570) en TBS plus 1% albúmina sérica bovina (Sigma #B6917) durante una hora. Se retiró el anticuerpo no ligado enjuagando tres veces con TBS y, después del enjuague final, se agregaron 100 µl de TBS a las células y las placas se sellaron y analizaron empleando el Cellomics arrayscan.

Los valores IC₅₀ de los inhibidores HDAC se determinaron trazando curvas de respuesta a dosis con compuestos individuales y determinando luego la concentración del inhibidor que produce una disminución del 50% en la señal máxima (control compuesto de referencia – tricotatina A (Sigma)).

La actividad y solubilidad hERG de los compuestos de la invención pueden evaluarse además empleando los análisis (d) a (f) expuestos a continuación:

(d) hERG-encoded Potassium Channel Inhibition Assay

Cell culture

Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el canal codificado por hERG se cultivaron a semi-confluencia a 37°C en un ambiente humidificado (5% CO₂) en F-12 Ham o medio que contenía l-glutamina, 10% suero fetal bovino (FCS) y 0.6 mg/ml higromicina (todos de Sigma). Antes del uso, la monocapa se lavó utilizando una alícuota de 3 ml pre-calentada (37°C) de Versene 1:5,000 (Invitrogen). Luego de aspirar esta solución, el frasco se incubó a 37°C en un incubador con 2 ml más de Versene 1:5.000 durante un período de 6 minutos. A continuación las células se desprendieron del fondo del frasco golpeando suavemente y luego se agregaron 10 ml Dulbecco's-PBS con contenido de calcio (0.9 mM) y magnesio (0.5 mM) (PBS) (Invitrogen) al frasco y se aspiraron en

un tubo de centrífuga de 15 ml antes de la centrifugación (50 g, durante 4 minutos).

Se descartó el sobrenadante resultante y el sedimento celular se re-suspendió suavemente en una alícuota de 3 ml de PBS. Se retiró una alícuota de 0.5 ml de suspensión de células para conteo automatizado de células (Innovatis Cedex) y se ajustó el volumen final de la suspensión de las células con PBS para producir la concentración final deseada de células.

Electrofisiología

Los principios y operación de este dispositivo se han descrito previamente (Schroeder et al., Journal of Biomolecular Screening (2003) 8(1), 50-64). En pocas palabras, la tecnología se basa en una placa de 384 pocillos (PatchPlate™), en la cual se intenta un registro en cada pocillo utilizando succión para tratar de ubicar y mantener una células en un pequeño hueco que separa dos cámaras de fluido aisladas. Una vez ha tenido lugar el sellado, se cambia la solución en la parte inferior de la PatchPlate™ por una que contenga la anfotericina B (Sigma). Esto permeabiliza el trozo de la membrana celular que cubre el hueco en cada pocillo y, efectivamente, permite lograr en cada pocillo el registro de un control en parche de una célula completa, perforada ("*a perforated, whole-cell patch clamp recording*").

Para cada ciclo de IonWorks™ HT se operó en la siguiente forma a temperatura de la sala (-21°C). El "boat" en la posición "Buffer" se cargó con 4 ml de PBS y éste en la posición "Cells" con la suspensión de células CHO-hERG descrita anteriormente. Una placa de 96 pocillos (fondo en V, Greiner Bio-one) que contenía los compuestos a examinarse (a 3X su concentración final de prueba) se puso en la posición "Plate 1" y una PatchPlate™ se colocó en el dispositivos y se mantuvo en posición utilizando la tapa PatchPlate™.

Cada placa de compuesto se dispuso para permitir construir diez curvas-efecto de concentración de 8 puntos; las dos columnas restantes en la placa se ocuparon con vehículo (0.33% DMSO), para definir la línea de

95

referencia del análisis, y una concentración bloqueante supra-máxima de cisaprida (10 μ M), para definir el nivel de concentración del 100%. El Fluidics-head (F-Head) de IonWorks™ HT agregó entonces 3.5 μ l de PBS a cada pocillo de la PatchPlate™ y su lado inferior se inundó con solución "Internal" que tenía la siguiente composición (en mM): K-Gluconato 100, KCl 40, MgCl₂ 3.2, EGTA 3 y HEPES 5 (todos de Sigma) (pH 7.25-7.30 usando 10 M KOH). Luego de cebar y des-burbujear ("*priming and de-bubbling*"), el Electronics-head (E-head) se movió entonces alrededor de la PatchPlate™ para practicar una prueba de hueco (es decir, aplicar un pulso de voltaje para determinar si el hueco en cada pocillo estaba abierto). El F-head dispensó entonces 3.5 μ l de la suspensión de células descrita anteriormente en cada pocillo de la PatchPlate™ y se les dio a las células 200 segundos para alcanzar y sellar el hueco en cada pocillo. En seguida, el E-head se movió alrededor de la PatchPlate™ para determinar la resistencia de sellado obtenida en cada pocillo.

Posteriormente se cambió la solución en el lado inferior de la PatchPlate™ por solución "Access" que tenía la siguiente composición (en mM): KCl 140, EGTA 1, MgCl₂ 1 y HEPES 20 (todos de Sigma) (pH 7.25-7.30 usando 10 M KOH) más 100 μ g/ml de anfotericina B. Pasados 9 minutos para permitir que tuviera lugar la perforación del trozo, el E-head se movió entonces alrededor de todos los 384 pocillos de la placa de parche para obtener mediciones de corriente hERG pre-compuesto. Seguidamente el F-head agregó 3.5 μ l de solución de cada pocillo de la placa de compuesto a 4 pocillos de la PatchPlate™. Se programó para iniciar con el pocillo más diluido en la placa de compuesto y para moverse al pocillo más concentrado con el fin de minimizar el impacto de cualesquiera problemas de acumulación.

Luego de una incubación de aproximadamente 3 ½ minutos, el E-head se movió entonces alrededor de todos los 384 pocillos de la PatchPlate™ para obtener mediciones de corriente hERG pos-compuesto. En esta forma pudieron producirse curvas concentración-efecto no acumulativas donde, con la condición que los criterios de aceptación se

lograran en un porcentaje suficiente de pocillos (véase más adelante), el efecto de cada concentración del compuesto de prueba se basara en registrar desde entre 1 y 4 células.

Los criterios de aceptación para cada pocillo fueron: resistencia de sellado pre-escaneo ("*pre-scan seal resistance*") $>60 \text{ M}\Omega$, amplitud de corriente de cola hERG pre-escaneo $>0.15 \text{ nA}$; resistencia de sellado pos-escaneo ("*post-scan seal resistance*") $>60 \text{ M}\Omega$. La corriente hERG del pre- y pos-compuesto fue provocada por un pulso de voltaje compuesto de un período de 20 s que se mantuvo a -70 mV , un paso 160 ms a -60 mV , un paso 100 ms de vuelta a -70 mV , un paso 1 s a $+40 \text{ mV}$, un paso 2 s a -30 mV y, finalmente, un paso 500 ms a -70 mV . En el intermedio de los pulsos de voltaje pre- y pos-compuesto no hubo fijación ("*clamping*") del potencial de la membrana.

e) Evaluación de la solubilidad acuosa.

El compuesto de prueba (de 1 a 1.6mg) se pesa en un frasquito y se agrega 1 de 0.1 M de amortiguador de fosfato (pH 7.4). Entre 1.0 y 1.6 mg del compuesto de prueba se disuelven concurrentemente en 1.8 ml DMSO en un frasquito, para uso como solución de calibración. Las dos soluciones se agitan durante 24 horas a 25°C . La solución acuosa saturada y la solución de calibración DMSO se transfieren entonces en placas de 96 pocillos profundos. La placa con la solución amortiguadora saturada se centrifuga a una fuerza centrífuga relativa de 4.310 g y luego el sobrenadante acuoso se transfiere a una segunda placa de pocillos profundos y se centrifuga. Después de otra transferencia del sobrenadante acuoso y dilución del 50% con amortiguador, la placa de muestras finales y la placa de calibración DMSO se analizan usando HPLC-UV-MS. La cuantificación de la solubilidad de la muestra se realiza mediante comparación de las áreas pico de calibración UK y de la muestra a 250 nm (longitud de onda alternativa seleccionada si 250 nm es inapropiada) con confirmación MS de la identificación del compuesto.

48

f) Evaluación de la solubilidad acuosa en amortiguadores y fluido intestinal simulado.

Se examina la solubilidad en el siguiente medio a las temperaturas especificadas:

Simulated Intestinal Fluid (Fasted) FaSSIF (Galia and Dressman et al, Pharms Res, 15(5), 1998, p698).

Taurocolato de Sodio (3 mM); Lecitina de Huevo (0.75 mM); KH_2PO_4 (0.03 M); KCl (0.1 M);

NaOH (para ajustar a pH 6.5). Medido a 37°C

Sørensen 's Phosphate Buffer (Handbook of Biochemistry, pg 234-237).

Solución A 0.067 M Fosfato monopotásico

Solución B 0.067 M Fosfato disódico

Medido a 25 °C y 37 °C.

Cantidades apropiadas (determinada de la prueba de solubilidad (f) anterior y/o curva de solubilidad pH predicha) del compuesto bajo investigación se pesan exactamente en duplicado en frasquitos de vidrio de 2 adarmes ("2-dram glass vials").

A cada juego de frasquitos de replicación, un mínimo de 1.50 ml del medio apropiado que se agrega Amortiguador de Fosfato de Sørensen pH 6.8 o FaSSIF. Todos los pesajes tienen que ser suficientes para saturar el medio en cada caso.

Un rastreador magnético recubierto con PTFE se agrega a cada frasquito antes de sellarlos y ponerlos en un bloque agitador de reacción magnética Variomag (CamLab). Los bloques agitadores se mantienen a la temperatura apropiada (ver más arriba), cubiertos en hoja de aluminio para reducir la exposición a la luz y se agitan en direcciones alternas a 800 r.p.m.

Cada frasquito se muestrea en el punto de tiempo prescrito con respecto al medio que se está analizando. En primer lugar se determinan el pH y luego el contenido activo en cada muestra en cada punto de tiempo en la siguiente forma.

pH

48

Usando un medidor de pH apropiado (Hydras 400 - Fisher), electrodo y amortiguadores de pH estándar, calibrar el instrumento a pH 4.01 y 7.00 a temperatura ambiente.

Poniendo el electrodo en cada muestra de replicado, determinar el pH a temperatura ambiente e informar el resultado con aproximación de un decimal. El electrodo se enjuaga con agua desionizada y se seca entre las determinaciones.

Contenido Activo por HPLC

De cada muestra, se transfiere una alícuota de 0.4 ml a un tubo de ultracentrífuga de policarbonato (Beckman). Las muestras se hicieron girar a 40.000 r.p.m. durante 15 minutos a la temperatura apropiada para el medio bajo análisis usando la Ultracentrífuga TL Optima (Beckman). El sobrenadante de cada tubo de ultracentrífuga se transfiere a un segundo tubo de ultracentrífuga y se hace girar una vez más bajo las mismas condiciones.

El sobrenadante de cada muestra se analiza bajo el método HPLC optimizada HPLC para el compuesto bajo investigación y se determinó el contenido activo contra un estándar externo. El sobrenadante puede requerir dilución con un disolvente apropiado para llevar la concentración en el rango lineal del método HPLC. Esto puede calcularse normalmente de la curva de solubilidad pH acuosa predicha y, en el caso, de los codisolventes, de la cantidad de compuesto que se ha agregado.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural esperado, en general, la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I puede demostrarse con las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las siguientes pruebas anteriores (a), (b), (c) o (d):

- | | |
|--------------|--|
| Prueba (a):- | IC ₅₀ en el rango, por ejemplo, 100 nM o menos; |
| Prueba (b):- | IC ₅₀ en el rango, por ejemplo, 1 µM o menos; |
| Prueba (c):- | IC ₅₀ en el rango, por ejemplo, 1 µM o menos; |
| Prueba (d):- | IC ₅₀ de, por ejemplo, más de 30 µM. |

49

A manera de ejemplo, usando la Prueba (a) para la inhibición de HDAC1 y la Prueba (b) para la inhibición de la proliferación en células completas, el compuesto descrito en el Ejemplo 4 en esta solicitud produjo los resultados IC₅₀ mostrados en la siguiente Tabla A. La tabla incluye además el resultado correspondiente para N-(2-aminofenil)-4-(1-(pirid-2-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida (Compuesto [1] más arriba):

Tabla A

Compuesto del Ejemplo	Prueba IC ₅₀ (a) (Análisis <i>In Vitro</i> para la inhibición de HDAC1)	Prueba IC ₅₀ (b) (Análisis <i>In Vitro</i> para la inhibición de la proliferación de células completas)
4	0.081 µM	0.508 µM
Compuesto Comparativo 1	0.1 µM	0.433 µM

No se observó toxicidad fisiológicamente inaceptable en la Prueba (d) en la dosis efectiva para los compuestos analizados de la presente invención. En consecuencia, no se esperan efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administran en los rangos de dosificación definidos más adelante.

Adicionalmente, aunque la solubilidad de los compuestos de fórmula I variará inevitablemente con el cambio estructural esperado, los compuestos de fórmula I, en general, poseen una solubilidad medida por la prueba (e) anterior de, por ejemplo, más de 100 µM.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica, que contiene un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente en asociación con un diluyente o sustancia portadora farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma apropiada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones,

polvos dispersables o gránulos, jarabes y elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas o aceitosas o suspensiones), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parcompletal (por ejemplo como solución estéril acuosa o aceitosa para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o como supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el arte. Por lo tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

Excipientes apropiados, farmacéuticamente aceptables, para una formulación de tableta incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes granulantes y desagregantes tales como almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes preservantes tales como p-hidroxibenzoato de propilo o etilo, y anti-oxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de tableta pueden ser recubiertas o no recubiertas ya sea para modificar su desagregación y la subsiguiente absorción del ingrediente activo en el tubo digestivo, ya sea para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquiera de los dos casos, usando agentes de recubrimiento convencionales y procedimientos bien conocidos en el arte.

Composiciones para uso oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina duras, en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las cuales el ingrediente activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva, o cualquier otro vehículo aceptable.

101

Las suspensiones acuosas contienen por lo general el ingrediente activo en forma finamente pulverizada junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo polioxetilen estearato), o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilen sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener igualmente uno o más preservantes (tales como p-hidroxibenzoato de propilo o etilo, anti-oxidantes (tales como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes saborizantes, y/o agentes edulcorantes (tales como sacarosa, sacarina o aspartame).

Suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal (tales como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener asimismo un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes tales como los ya expuestos, y agentes saborizantes pueden agregarse para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden preservarse por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos dispersables y liofilizados y gránulos apropiados para la preparación de una suspensión acuosa o solución mediante la adición de agua generalmente contienen el ingrediente activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más

102

preservantes. Agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados más arriba en el texto. De la misma forma pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar igualmente en la forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida una mezcla de de cualquiera de éstos. Agentes emulsificantes apropiados pueden ser, por ejemplo, gomas de ocurrencia natural tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfatados de ocurrencia natural tales como frijol de soya, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitán) y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tales como monooleato de polioxietilen sorbitano. Del mismo modo las emulsiones pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y preservantes.

Jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilen glicol, sorbitol, aspartame o sacarosa, y pueden contener también un agente emoliente, preservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar asimismo en la forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, soluciones, emulsiones o sistemas particulares, que pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando uno o más de los agentes humectantes o dispersantes apropiados y agentes de suspensión, que ya han sido mencionados. Una preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo una solución en polietilen glicol.

Formulaciones de supositorios pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con un excipiente apropiado no irritante, que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto,

(9)

se fundirá en el recto para liberar el medicamento. Excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilen glicoles.

Formulaciones tópicas, tales como cremas, ungüentos, geles y soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, pueden obtenerse generalmente formulando un ingrediente activo con un vehículo o diluyente convencional, tópicamente aceptable, usando un procedimiento convencional bien conocido en el arte.

Las composiciones para administración por insuflación pueden estar en la forma de un polvo finamente dividido que contiene partículas de un diámetro promedio de, por ejemplo, 30 μ m o mucho menos, preferiblemente 5 μ m o menos y, más preferiblemente, entre 5 μ m y 1 μ m, comprendiendo el polvo mismo ingrediente activo solo o diluido con uno o más excipientes fisiológicamente aceptables tales como lactosa. El polvo para insuflación se encierra entonces convenientemente en una cápsula que contiene, por ejemplo, 1 a 50mg de ingrediente activo para uso con un dispositivo turbo-inhalador, tal como se utiliza para insuflación del conocido agente cromoglicato de sodio.

Composiciones para administración por inhalación pueden estar en la forma de un aerosol presurizado convencional, dispuesto para dispensar el ingrediente activo, ya sea como un aerosol que contiene gotículas de sólido o líquido finamente dividido. Pueden utilizarse propelentes de aerosol convencionales tales como hidrocarburos fluorizados volátiles o hidrocarburos, y el dispositivo aerosol se dispone convenientemente para dispensar una cantidad medida de ingrediente activo.

Para mayor información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 en el Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

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

El compuesto de la Fórmula (I) se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el rango 5-5000 mg/m² de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0.1-100 mg/kg, y esto

104

proporciona normalmente una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la vía particular de administración y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la posología óptima puede determinarse por el profesional médico que está tratando al paciente particular.

Hemos descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, son inhibidores efectivos del ciclo celular (agentes anti-proliferación celular), y se cree que esta propiedad surge de su actividad inhibitoria HDAC. Creemos asimismo que los compuestos de la presente invención pueden estar involucrados en la inhibición de angiogénesis, activación de apoptosis y diferenciación. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o dolencias mediadas solo o en parte por enzimas HDAC, es decir, los compuestos pueden usarse para producir un efecto inhibitorio HDAC en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención proveen un método para tratar la proliferación de células malignas, caracterizado por la inhibición de enzimas HDAC, es decir, los compuestos pueden utilizarse para producir un efecto antiproliferativo, mediado solo o en parte por la inhibición de HDACs.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se provee un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente para uso en un método de tratamiento del cuerpo animal o humano mediante terapia.

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente para uso como un medicamento.

105

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibitorio HDAC en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto inhibitorio HDAC en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibitorio del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto inhibitorio del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se provee un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente

106

aceptable, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, para uso en el tratamiento de cáncer.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, para uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

En un aspecto adicional de la presente invención se provee el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma y/o leucemia.

En un aspecto adicional de la presente invención se provee un método de tratar cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma y/o leucemia, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente.

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

La actividad inhibitoria HDAC definida más arriba en el texto puede aplicarse como una terapia única o puede implicar, además de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos. Tal

tratamiento conjunto puede obtenerse mediante la administración simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es una práctica normal emplear una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica el otro(s) componente(s) de tal tratamiento conjunto además del tratamiento inhibitorio del ciclo celular definido más arriba en el texto puede ser: Cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir uno o más de las siguientes categorías de agentes anti-tumorales:

- (i) fármacos antiproliferantes/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se emplean en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, moztaza nitrogenada, melfalan, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citarabina e hidroxiurea; antibióticos anti-tumorales (por ejemplo antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo antineoplásicos como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos tales como anti-estrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestane) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

103

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función de receptor activador de plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina cinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), 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 de factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);

(vi) agentes de lesión vascular tales como combretastatina A4 y 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 complementarias, por ejemplo las que se dirigen a las dianas ya enumeradas, tales como ISIS 2503, un complemento anti-ras;

(viii) métodos de genoterapia, incluidos por ejemplo, métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o

109

métodos BRCA2, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos direccionados por genes) tales como los que usan citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tales como genoterapias de resistencia multi-fármaco;

(ix) métodos de inmunoterapia, incluidos por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales en el paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias macrófago-granulocito, métodos para disminuir la anergia de linfocitos T, métodos que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que utilizan estirpes de células tumorales transfectadas con citosina y métodos que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos;

(x) inhibidores del ciclo celular incluidos por ejemplo inhibidores de CDK (por ejemplo, flavopiridol) y otros inhibidores de puntos de control del ciclo celular (por ejemplo, el punto de control cinasa); inhibidores de aurora cinasa y otras cinasas involucradas en la mitosis y la regulación de la citocinesis (por ejemplo, cinesinas mitóticas); y otros inhibidores de histona deacetilasa; y

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

De acuerdo con este aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la Fórmula (I) como se define anteriormente y una sustancia anti-neoplásica adicional, como se define anteriormente para el tratamiento conjunto de cáncer.

Por lo demás, se provee un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, para uso en un método de tratar enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas/atópicas.

En particular, se provee un compuesto de la Fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, para uso en un

110

método de tratar inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tubo digestivo (especialmente, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eccema, dermatitis), esclerosis múltiple, aterosclerosis, espondiloartropatías (espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis asociada a colitis ulcerosa), neuropatías relacionadas con SIDA, lupus eritematoso sistémico, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, síndrome disneico agudo del adulto, septicemia, y hepatitis aguda y crónica (vímica, bacteriana o tóxica).

Se provee además un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas/atópicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En particular, se provee un compuesto de la Fórmula (I), o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, para uso como un medicamento en el tratamiento de inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tubo digestivo (especialmente, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eccema, dermatitis), esclerosis múltiple, aterosclerosis, espondiloartropatías (espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis asociada con colitis ulcerosa), neuropatías relacionadas con SIDA, lupus sistémico eritematoso, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, bronquitis, pleuritis, síndrome disneico agudo del adulto, septicemia, y hepatitis aguda y crónica (vímica, bacteriana o tóxica).

Se provee asimismo el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades alérgicas/atópicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

112

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

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad del ciclo celular en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos. La invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos en los cuales, por lo general:

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

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

(iii) cromatografía de columna (mediante el procedimiento rápido) y cromatografía líquida a media presión (MPLC) se realizaron en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) sílice de fase reversa obtenido de E. Merck, Darmstadt, Alemania o usando cartuchos de sílice de fase normal pre-empacados, patentados, por ejemplo cartuchos de cromatografía desechables Redisep (TM), obtenidos de Presearch Ltd., Hitchin, Reino Unido, o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se realizaron en sílice de fase reversa C18, por ejemplo en una columna de fase reversa preparativa Dynamax C-18 60Å;

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

(v) en general, las estructuras de los productos finales de la Fórmula (I) se confirmaron por técnicas de resonancia magnética nuclear (NMR) y/o de espectro de masas; los datos de espectro de masas con bombardeo con átomos rápidos (FAB) se obtuvieron utilizando un espectrómetro de plataforma y, donde se consideró apropiado, se recolectaron datos de ión positivo o datos de ión negativo; se midieron valores de cambio químico NMR ("*NMR chemical shift values*") en la escala delta; los espectros de resonancia magnética de protones se determinaron utilizando un espectrómetro Jeol JNM EX 400 que operaba con una intensidad de campo de 400 MHz, un espectrómetro Varian Gemini 2000 que operaba con una intensidad de campo de 300MHz, un espectrómetro Bruker DPX-400 que operaba a 400MHz o un espectrómetro Bruker AM300 que operaba con una intensidad de campo de 300MHz – las mediciones se tomaron a temperatura ambiente, a menos que se especifique otra cosa;

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

(vii) Los puntos de fusión se indican sin corregir y se determinaron usando un aparato de punto de fusión automática Mettler SP62 o un aparato de baño de aceite; los puntos de fusión para los productos finales de la fórmula (I) se determinaron luego de la cristalización de un disolvente orgánico convencional tal como etanol, metanol, acetona, éter o hexano, solos o en mezcla;

(viii) se utilizaron las siguientes abreviaturas:-

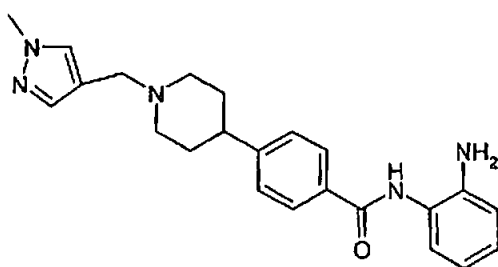
DMSO	sulfóxido de dimetilo
THF	tetrahidrofurano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
IPA	alcohol isopropílico
Boc/BOC	<i>tert</i> - butiloxicarbonilo
HCl	ácido clorhídrico

14

Cbz/CBZ	benciloxycarbonilo
Tf	trifluorometilsulfonilo
LiHMDS	hexametildisilazida de litio
PhNTf ₂	<i>N</i> -fenil-bis(trifluorometanosulfonimida)
DME	1,2-dimetoxietano
CDMT	2-cloro-4,6-dimetoxi- 1,3,5-triazina

Ejemplo 1

***N*-(2-Aminofenil)-4-{1,[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il} benzamida**



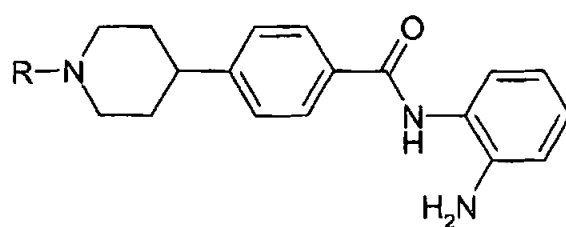
A un recipiente de reacción cargado con 1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxaldehído (84.5 mg, 0.77 mmol) se agregó una solución de *tert*-butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (preparado como se describe en el Método 1 más adelante; 300 mg, 0.76 mmol) en diclorometano (7 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0.5 ml). *tert*-Butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato puede prepararse asimismo de acuerdo con el proceso descrito en el Método 4 más adelante. Se agregó ácido acético (50 μ l, 0.87 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó entonces triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg, 1.18 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 76 horas más, antes de diluirse con metanol y vertirse directamente en un cartucho SCX-2 (10 g). El cartucho se lavó exhaustivamente con metanol (80 ml) antes de eluir los productos con una solución 2M de amoníaco en metanol (50 ml). Las fracciones relevantes se evaporaron a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en diclorometano (3 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Esta

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluir con diclorometano y verter en un cartucho SCX-2 (5 g). El cartucho se lavó con metanol (20 ml), luego los productos se eluyeron con una solución 2M de amoníaco en metanol (20 ml). La fracción amoníaco se evaporó a sequedad y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con 10 % metanol en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 40 %); Espectro NMR: (DMSO d_6) δ 1.70 (m, 4H), 2.01 (t, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 390.

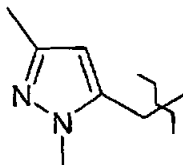
Ejemplo 2

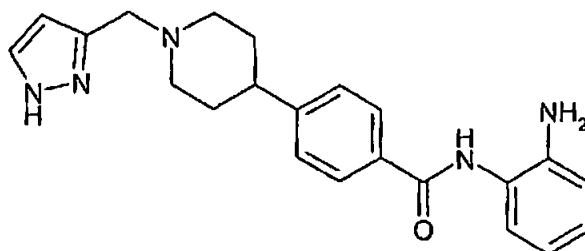
Utilizando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 1, *terc*-butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato se hizo reaccionar con el material inicial (SM) apropiado pirazolcarbaldehído para producir los compuestos descritos en Tabla 1

Tabla 1



Ejemplo	R	Datos Analíticos	SM
2A		<u>Espectro NMR</u> : (CDCl ₃) δ 1.81 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.84 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (m,	Disponible en el comercio

		3H), 7.82 (m, 3H). <u>Espectro de Masas</u> : $M+Na^+$ 426.	
2B		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO d_6) δ 1.67 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.08 (m, 5H), 2.59 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.56 (s, 1H); <u>Espectro de Masas</u> : $M+Na^+$ 426.	Disponible en el comercio

Ejemplo 3***N*-(2-Aminofenil)-4-[1-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]benzamida**

tert-Butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (preparado como se describe en el Método 1 más adelante; 200 mg, 0.51 mmol) y 1*H*-pirazol-3-carbaldehído (50.7 mg, 0.53 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en diclorometano (5 ml) durante 1 hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0.71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución resultante se absorbió en una columna SCX-2, la cual se lavó con metanol (2 volúmenes de columna) y luego el producto se eluyó con una solución 2M de amoníaco en

118

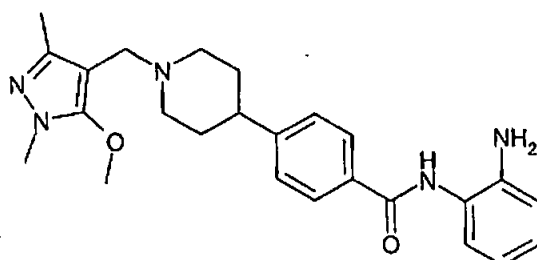
metanol (2 volúmenes de columna) para producir una espuma. Ésta se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml), se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El producto se filtró y se lavó con éter dietílico y se secó con aire. El sólido resultante se disolvió en agua, se basificó con 2N de hidróxido de sodio y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (61 mg, 44 %).

Espectro NMR:

^1H NMR (DMSO d_6) δ 1.71 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H), 12.59 (m, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 376.

Ejemplo 4

N-(2-Aminofenil)-4-{1,[(5-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

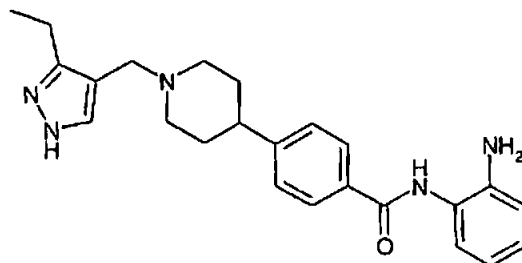


Utilizando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3, *tert*-butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (preparado como se describe en el Método 1 más adelante; 200 mg, 0.51 mmol) se hizo reaccionar con 5-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (92.6 mg, 0.60 mmol) para producir el compuesto del título (68 mg, 36 %); Espectro NMR: (DMSO d_6) δ 0 1.63 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.86 (br s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 434.

11/11

Ejemplo 5

N-(2-Aminofenil)-4-{1,[(3-etil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

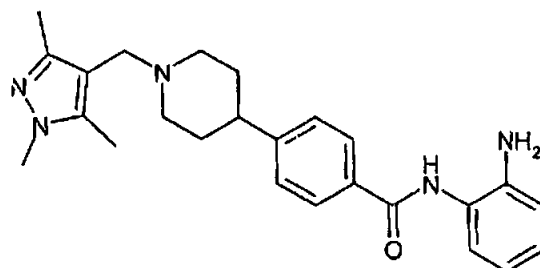


tert-Butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (preparado como se describe en el Método 1 más adelante; 395 mg, 1.0 mmol) y 3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (149 mg, o 1.2 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en diclorometano (10 ml) durante 1 hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (297 mg, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución resultante se absorbió en una columna SCX-2, la cual se lavó con metanol (2 volúmenes de columna) y luego el producto se eluyó con una solución 2M de amoníaco en metanol (2 volúmenes de columna) para producir el producto como una espuma blanca. Ésta se purificó mediante cromatografía en sílice eluyendo con 10% metanol en diclorometano. El residuo se disolvió en diclorometano (4 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se absorbió en una columna SCX-2, la cual se lavó con metanol (2 volúmenes de columna) y luego el producto se eluyó con una solución 2M de amoníaco en metanol (2 volúmenes de columna) para producir el compuesto del título (232 mg, 75 %). Espectro NMR: (DMSO d_6) δ 1.18 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 4.86 (br s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H), 12.39 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 404.

119

Ejemplo 6

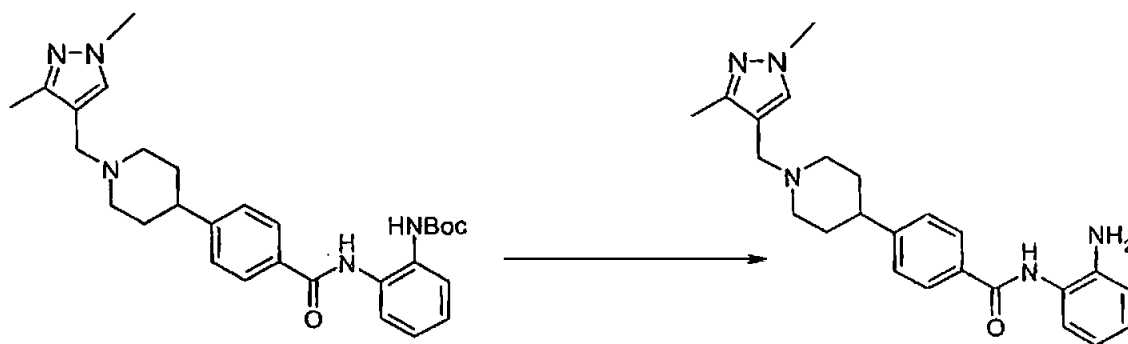
***N*-(2-Aminofenil)-4-{1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida**



Utilizando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 5, *tert*-butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (preparado como se describe en el Método 1 más adelante; 200 mg, 0.51 mmol) se hizo reaccionar con 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (83.5 mg, 0.60 mmol) para producir el compuesto del título (70 mg, 56 %); Espectro NMR: (DMSO *d*₆) δ 1.65 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 4.86 (br s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 418.

Ejemplo 7A

***N*-(2-Aminofenil)-4-{1,[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida**



tert-Butil (2-{[4-(1-{1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzoil)amino}fenil)carbamato (preparado como se describe en el Método 6 más adelante; 7.61 g, 15.11 mmol) se disolvió en 1,4 dioxano (70 ml) y se enfrió a 0°C, usando un baño de agua helada. A continuación se agregó

720

lentamente una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4 dioxano (150 ml, 600 mmol). La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura de la sala y los grumos se desintegraron mediante agitación con una varilla de vidrio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante 18 horas. La mezcla se filtró, bajo succión. El sólido obtenido se disolvió en agua (200 ml), y la solución se ajustó a pH 12 mediante la lenta adición de una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio. La mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (300 ml) y los orgánicos se separaron. La fase acuosa se extrajo aún más con diclorometano (200 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir una goma clara. La goma se tomó en éter dietílico y se re-evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (5.69 g, 93 %); Espectro NMR (CDCl_3) δ 1.81 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.84 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.82 (m, 3H).

Espectro de Masas: $\text{M}+\text{H}^+$ 404.

Ejemplo 7B

***N*-(2-Aminofenil)-4-{1,[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il} benzamida**

terc-Butil (2-{[4-(1-{1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il) benzoil]amino}fenil)carbamato (Método 6 más adelante; 92.3 g, 183.3 mmol) se suspendió en metanol (754 ml) y agua (141 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se agregó ácido clorhídrico concentrado manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0-5 °C y se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C hasta que se obtuvo un pH de 12-14. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos antes de enfriar a 20 °C durante alrededor de 4 horas. El producto se recogió mediante filtración

121

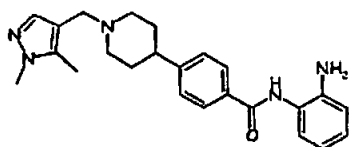
y se lavó con metanol acuoso antes de secarse *in vacuo* a 45 °C a peso constante para producir el compuesto del título (63.3 g 86 %).

Espectro NMR (DMSO d_6), 1.65 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.92 (d, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.77(m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.56 (s, 1H).

Espectro de Masas: $M+H^+$ 404.

Ejemplo 8

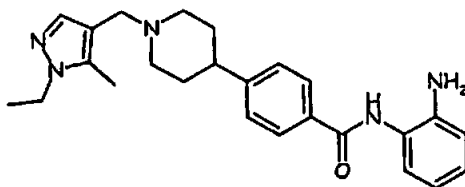
N-(2-Aminofenil)-4-{1,[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida



tert-Butil {2-[(4-{1,[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzoil)amino]fenil}carbamato (preparado como se describe en el Método 7; 308 mg, 0.61 mmol) se tomó en diclorometano (2 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de vertirse en un cartucho SCX-3 (5 g). El cartucho se lavó con diclorometano (50 ml) y metanol (50 ml), antes de eluir el producto con una solución 2M de amoníaco en metanol (50 ml). La fracción amoníaco se evaporó para proporcionar un sólido blanco (182 mg) que se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para proporcionar el compuesto del título (134 mg, 55%); Espectro NMR: (DMSO d_6) δ 1.70 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.60 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 404.

Ejemplo 9

***N*-(2-Aminofenil)-4-{1,[(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida**



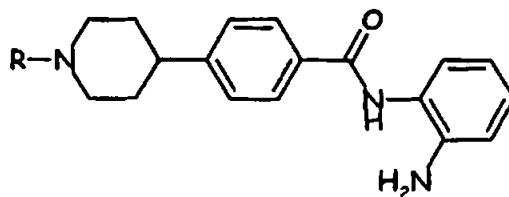
Una solución de 1-etil-5 -metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (141 mg, 1.02 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó a una solución de *tert*-butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (preparado como se describe en el Método 1 más adelante; 300 mg, 0.76 mmol) en diclorometano (6.5 ml). Se agregó ácido acético (45 μ l, 0.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. A continuación se agregó *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la agitación se continuó durante 30 minutos más antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (245 mg, 1.16 mmol) como un sólido. La mezcla de reacción se dejó entonces agitar a temperatura ambiente durante 18 horas (de un día para otro). La mezcla de reacción se diluyó a un volumen doble mediante la adición de metanol y se vertió directamente en un cartucho SCX-2 pre-lavado (con metanol) (10 g). El cartucho se lavó con metanol (60 ml) antes de eluir los productos con una solución 2M de amoníaco en metanol (50 ml). El eluyente amoníaco se evaporó para producir una goma incolora (420 mg), la cual se tomó en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se dejó agitar durante 2 horas antes de diluir con diclorometano (10 ml) y vertir en un cartucho SCX-2 a pre-lavado (con metanol) (10 g). El cartucho se lavó exhaustivamente con diclorometano (40 ml), metanol (50 ml) y luego los productos se eluyeron con una solución 2M de amoníaco en metanol (50 ml). La evaporación de la fracción amoníaco proporcionó una goma amarillo pálido (300 mg), la cual se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa para proporcionar el compuesto del título (172 mg, 54%); Espectro NMR: (DMSO d_6) δ 1.27 (t, 3H), 1.66 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.85 (s, 2H),

6.59 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 9.54 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 418.

Ejemplos 10 y 11

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 9, *terc*-butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (preparado como se describe en el Método 1 más adelante) se hizo reaccionar con el material de partida apropiado pirazolcarbaldehído para producir los compuestos descritos en la Tabla 2.

Tabla 2



Ejemplo	R	Datos Analíticos	SM
10		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO d_6) δ 1.35 (t, 3H), 1.68 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 4.08 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 9.54 (s, 1H); <u>Espectro de Masas</u> : $M+H^+$ 404	Disponible en el comercio
11		<u>Espectro NMR</u> : (DMSO d_6) δ 1.32 (t, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.92 (m, 2H),	Disponible en el comercio

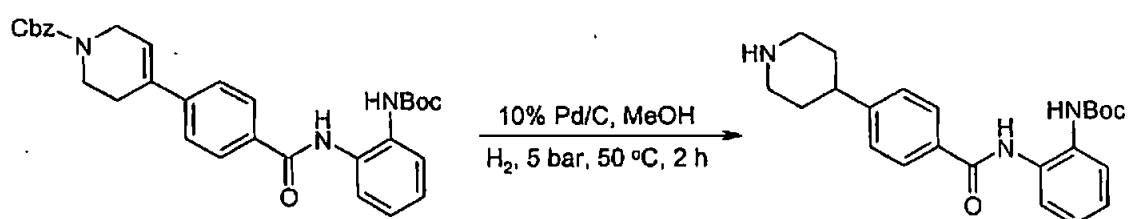
129

		3.28 (s, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 9.54 (s, 1H): <u>Espectro de Masas</u> : $M+H^+$ 418	
--	--	---	--

Sección Métodos – Preparación de Materiales de Partida

Método 1

tert-Butil {2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenil}carbamato

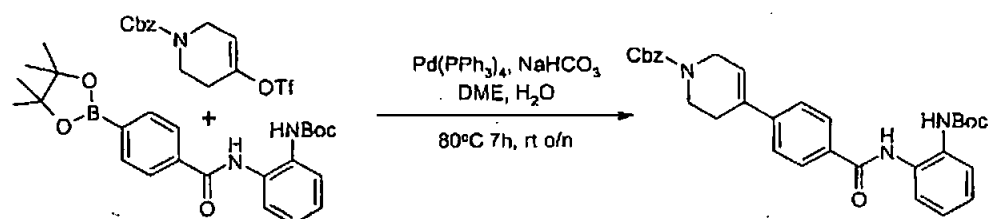


A una solución de bencil 4-{4-[(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]fenil}amino)carbonil]fenil}-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato (269 g, 524 mmol; preparado como se describe en el Método 2 más adelante) en metanol (3000 ml) se agregó 10 % paladio sobre carbón (10 g). La mezcla de reacción se puso bajo una presión de 5 bares de gas hidrógeno y se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala, se filtró a través de una almohadilla de celita y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. La espuma resultante se trituró bajo éter dietílico y se filtró para producir un sólido blanco. Este producto se molió finamente y se agitó con 95:5 éter dietílico / acetato de etilo, luego se recogió mediante filtración por succión. Este sólido se lavó con éter dietílico, isohexano y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (167 g, 81 %); Espectro NMR: (DMSO- d_6) 1.45 (s, 9H), 1.57 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.69 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.70 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 396.

25

Método 2

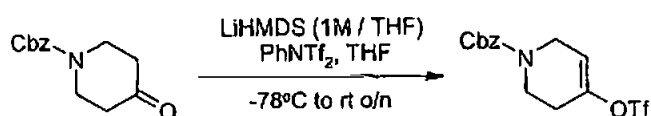
Bencil 4-{4-[(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]fenil)amino)carbonil]fenil}-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato



Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (8.0 g, 6.92 mmol) se agregó a una suspensión de *N*-(2-*t*-butoxicarbonilaminofenil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (288 g, 657 mmol; preparada como se describe en la Publicación de Patente Internacional No. WO 03/087057, Método 13, página 60) y bencil 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato (240 g, 657 mmol; preparado como se describe en el Método 3 más adelante) en 1,2-dimetoxietano (3000 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3000 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 7 horas, antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente, agitando simultáneamente. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua (2000 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron luego sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo como un sólido gris. Éste se purificó por cromatografía de columna instantánea en sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (30:70 v/v) para proporcionar el compuesto del título (279 g, 82 %); Espectro NMR: (DMSO- d_6) δ 1.44 (s, 9H), 2.56 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.34 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.54 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.64 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H); Espectro de Masas: MNa^+ 550.

Método 3

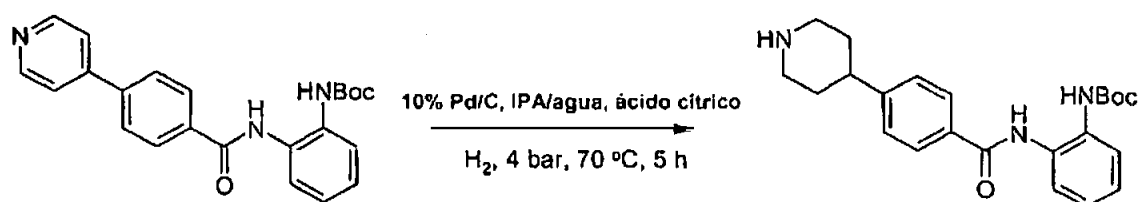
Bencil 4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato.



Bencil 4-oxopiperidin-1-carboxilato (147 g, 630 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno. Esta solución se agregó gota a gota durante 2 horas, a una solución agitada de hexametildisilazida de litio (20 % solución en tetrahidrofurano, 556 ml, 662 mmol) bajo nitrógeno manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a -75 °C durante 1 hora más antes de la adición gota a gota durante 2 horas, de una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (236 g, 661 mmol) en tetrahidrofurano (950 ml) manteniendo nuevamente la temperatura de reacción por debajo de -70 °C. La reacción se dejó entonces calentar a temperatura de la sala de un día para otro, seguida por la adición en porciones de una solución 2M de hidróxido de sodio acuoso (800 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con más solución 2M de hidróxido de sodio acuoso (600 ml), antes de la evaporación a sequedad. El sólido resultante se disolvió en éter dietílico y se lavó con agua. La capa orgánica se filtró entonces a través de celita, se secó sobre sulfato de sodio se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (140 g, 61 %), el cual se tomó al siguiente paso sin purificación adicional.

Método 4

terc-butil {2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenil}carbamato (método alternativo)



A *terc*-butil {2-[4-pirid-4-ilbenzoil)amino]fenil}carbamato (20 g, 51.35 mmol; preparado como se describe en el Método 5 A o 5B más adelante), 10% paladio sobre carbón (3.17 g) y ácido cítrico (4.75 g, 24.65 mmol) se

127

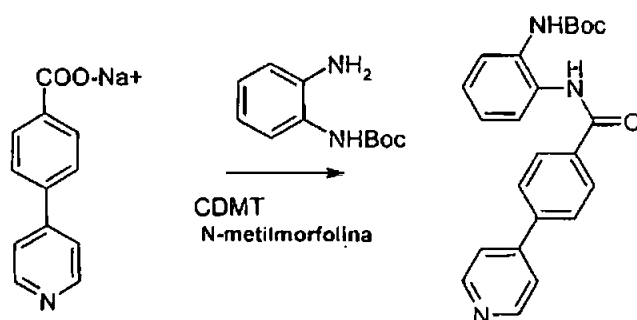
agregó agua (80 ml) e IPA (80 ml). La mezcla de reacción se puso bajo una presión de 4 bares de gas hidrógeno y se calentó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 50 °C y se filtró a través de una almohadilla de celita. La mezcla se calentó a 70 °C antes de agregar 20 % p/p de solución acuosa de hidróxido de sodio (15 ml) durante 10 minutos a pH 10-11. Se agregó más agua (30 ml), seguidamente la mezcla se enfrió a 40 °C durante 1 hora, luego se volvió a calentar a 60 °C durante 30 minutos antes de volver a enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó *in vacuo*, a 50 °C, para proporcionar el compuesto del título (17.6 g, 84 %);

Espectro NMR: (DMSO- d_6) δ 1.45 (s, 9H), 1.53 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.31 (br s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.65 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H).

Espectro de Masas: $M+H^+$ 396.

Método 5A

***tert*-Butil {2-[4-pirid-4-ilbenzoil]amino}fenil}carbamato**



A 4-(4-piridil)benzoato de sodio (55.2 g, 236.2 mmol), boc *o*-fenilen diamina (45.7 g, o 217.6 mmol) y *N*-metilmorfolina (24 ml) en acetonitrilo (300 ml) se agregó una solución tamizada de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (48.5 g, 270.5 mmol) en acetonitrilo (152 ml) durante 3 horas. La mezcla se agitó durante 22 horas antes de agregar agua (460 ml). El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con 50 % acetonitrilo acuoso (3 x 100 ml) y se secó *in vacuo*, a 50 °C, para proporcionar el compuesto del título (75.6 g, 90 %);

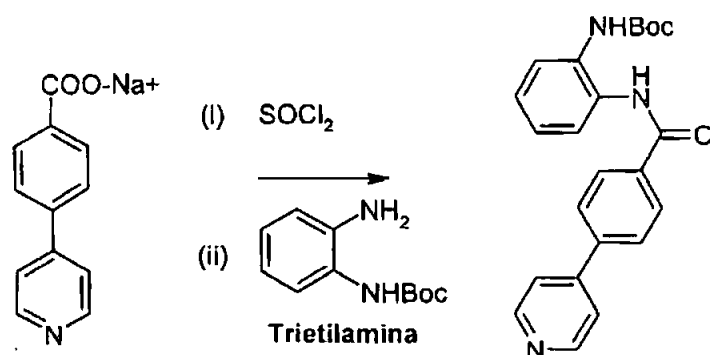
728

Espectro NMR: (DMSO- d_6): δ 1.45 (s, 9H), 7.17 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.69 (d, 2H), 9.94 (br s, 1H).

Espectro de Masas: $M+H^+$ 390.

Método 5B

***tert*-Butil {2-[4-pirid-4-ilbenzoil]amino}fenil}carbamato**



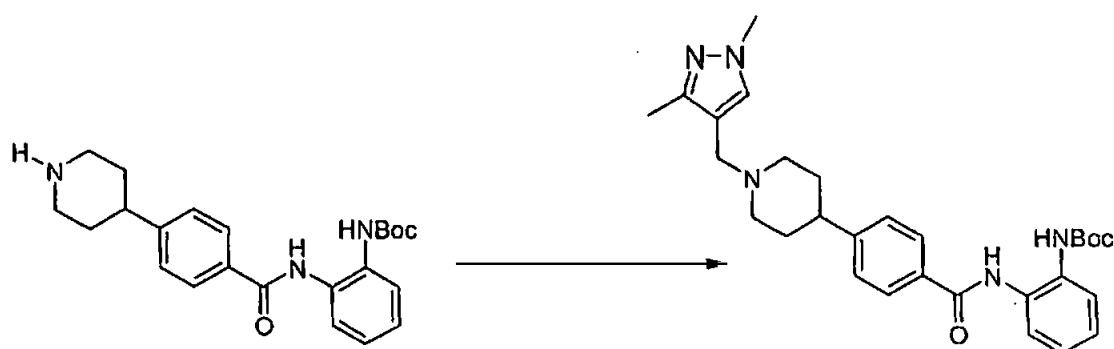
4-(4-Piridil)benzoato de sodio (10 g, 45.2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se calentó a 70 °C, luego se agregó cloruro de tionilo (6.6 ml, 90.4 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Se agregó trietilamina (12.6 ml, 90.4 mmol) cuidadosamente, seguida por una solución calentada de Boc *o*-fenilen diamina (9.42 g, 45.2 mmol) en acetonitrilo (15 ml) que se agregó durante 10 minutos. Se agregó una solución de hidróxido de sodio (8.6 g, 109 mmol) en agua (60 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó *in vacuo*, a 50 °C, para proporcionar el compuesto del título (12.6 g, 68 %).

Espectro NMR: (DMSO- d_6): δ 1.45 (s, 9H), (7.17 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.11 (d, 2H) 8.69 (d, 2H), 9.94 (br s, 1H).

Espectro de Masas: $M+H^+$ 390.

Método 6A

***tert*-Butil (2-{[4-(1-{1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-ilmetil}piperidin-4-il)benzoil]amino}fenil)carbamato**



tert-Butyl 2-[(4-piperidin-4-yl)benzoyl]amino]fenilcarbamato (6.83 g, 17.3 mmol) y 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (3.0 g, 24.2 mmol) se disolvieron en diclorometano (150 ml). Luego se agregó ácido acético (996 μ l, 17.3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura de la sala durante cuatro horas. A continuación se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5.49 g, 25.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. Luego se agregó cuidadosamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 ml), seguida por diclorometano (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se re-extrajo con más diclorometano (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con una solución 5 % (v/v) de metanol en diclorometano, seguida por una gradiente creciente de 5 - 10 % (v/v) metanol en diclorometano para proporcionar una goma clara, que se tomó en éter dietílico y se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (7.61 g, 87 %); Espectro NMR: (DMSO d_6) δ 1.43 (s, 9H), 1.69 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); Espectro de Masas: $M+H^+$ 504.

Método 6B

tert-Butil (2-{[4-(1-{1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-ilmetil}piperidin-4-il)benzoil]amino}fenil)carbamato

138

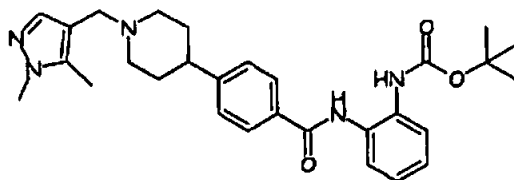
tert-Butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (preparado como se describe en el Método 4 anterior; 108.1 g, 273.3 mmol), 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (35.6 g, 287 mmol) y paladio sobre carbón (3.09g, 1.37 mmol) se cargaron en un recipiente de presión apropiado. Se cargaron tetrahidrofurano (920 ml), agua (54 ml) y ácido acético (32.8 g, 546.7 mmol) y la mezcla agitada se calentó a 60 °C bajo una presión de 3 bares de hidrógeno hasta que la reacción se consideró completa. La mezcla se enfrió entonces a 40 °C y se agregó una solución 2 M de hidróxido de sodio (410 ml, 820 mmol). Enfriando a 25 °C la mezcla se filtró para retirar el catalizador antes de agregar tetrahidrofurano (650 ml) y separar la fase orgánica. La fase orgánica se concentró parcialmente por destilación antes de agregar tolueno (575 ml). Se continuó la destilación manteniendo al mismo tiempo el volumen de reacción con la adición posterior de tolueno (690 ml). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas durante las cuales el producto se cristalizó. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno (460 ml), luego acetato de etilo (230 ml) antes de secarse *in vacuo* a 45 °C a peso constante para producir el compuesto del título (114.9 g, 83 %).

Espectro: (DMSO d_6), δ 1.434(s, 9H), 1.70 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 7.16 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.73 (s, 1H);

Espectro de Masas: $M+H^+$ 504.

Método 7

tert-Butil {2-[(4-{1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzoil)amino]fenil}carbamato

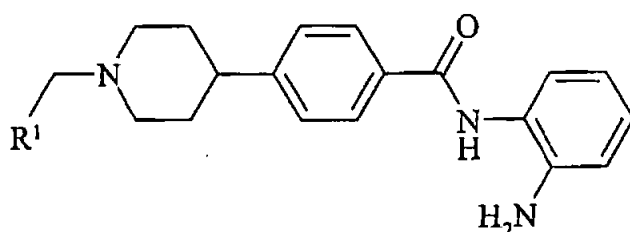


1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído (114 mg, 0.92 mmol) se agregó a una solución de *tert*-butil 2-[(4-piperidin-4-ilbenzoil)amino]fenilcarbamato (289 mg, 0.73 mmol) en diclorometano (6 ml), seguida por ácido acético (50 μ l, 0.87 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar bajo nitrógeno durante 2.5 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (233 mg, 1.10 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar, a temperatura ambiente, durante 18 horas (un día para otro). Seguidamente se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) a la reacción y se dejó agitar durante 15 minutos. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se re-extrajo con diclorometano (10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto como una goma incolora (308 mg, 84%), la cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masas: $M+H^+$ 504.

132

Reivindicaciones

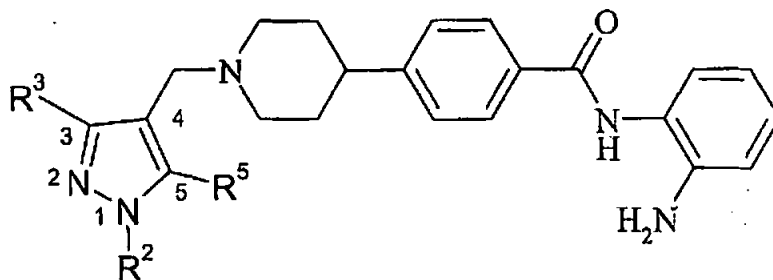
1. Un compuesto de la fórmula (I):



(I)

en donde R^1 es un anillo pirazol C-enlazado, el cual se sustituye opcionalmente por uno o más grupos seleccionados de C_{1-4} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{3-4} cicloalcoxi; o su sal farmacéuticamente aceptable.

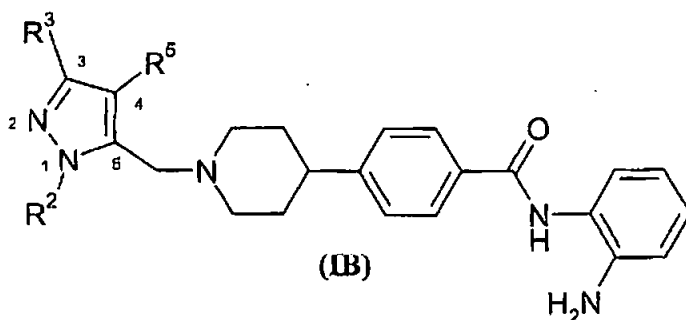
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IA)



(IA)

donde R^2 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{3-4} cicloalquilo, y R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{3-4} cicloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{3-4} cicloalcoxi; o su sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (IB)



(IB)

135

donde R^2 , R^3 y R^5 son como se definen en la reivindicación 2; o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación en donde R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metilciclopropilo o ciclobutilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación en donde R^2 es hidrógeno, metilo o etilo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 en donde R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, metilciclopropilo, metoxi, etoxi, propoxi o ciclopropoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 en donde R^3 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo, etilo o metoxi.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 en donde por lo menos un grupo seleccionado de R^2 , R^3 y R^5 es distinto de hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de una cualquiera de las siguientes:

N-(2-aminofenil)-4-[1-(1*H*-pirazol-3-ilmetil)piperidin-4-il]benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(5-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(3-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}benzamida;

137

N-(2-aminofenil)-4-{1,[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-il}

benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}

benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}

benzamida;

N-(2-Aminofenil)-4-{1-[(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}

benzamida;

N-(2-Aminofenil)-4-{1-[(1-etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}

benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1-[(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}

benzamida;

N-(2-aminofenil)-4-{1,[(1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-il}

benzamida

o su sal farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

12. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de cáncer.

13. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la

fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibitorio HDAC en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

14. Un método para producir un efecto inhibitorio HDAC en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

15. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibitorio del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

16. Un método para producir un efecto inhibitorio del ciclo celular (anti-proliferación celular) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable.

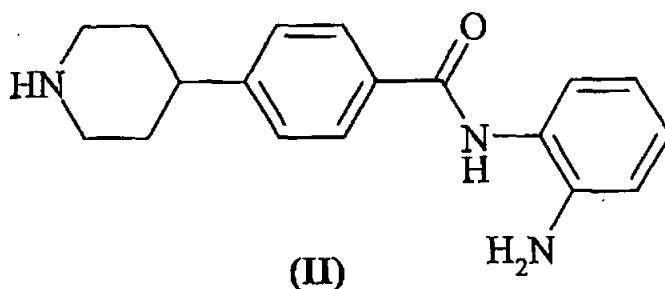
17. Un método de tratar cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable.

18. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

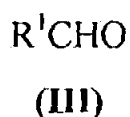
1.38

19. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o su sal farmacéuticamente aceptable, proceso que comprende cualquiera de las dos:

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

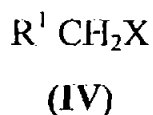


en donde la fracción anilina puede protegerse apropiadamente;
con un compuesto de la Fórmula (III)



en la presencia de un agente reductor, en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1; o

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula (II) como se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula (IV)

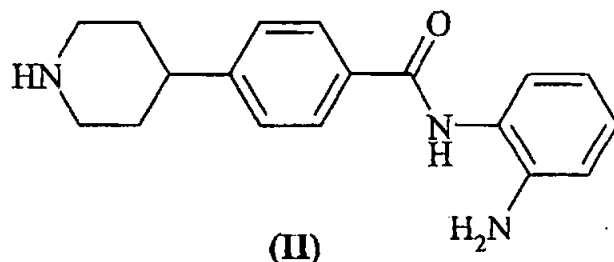


en la presencia de una base apropiada;

en donde R^1 es como se define en la reivindicación 1 y X es un grupo reactivo;

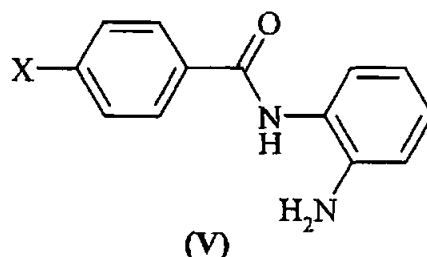
y, posteriormente, , si es necesario, retirar cualesquiera grupos protectores residuales, que puedan estar presentes.

20. Un proceso de preparar un compuesto de la fórmula (II)

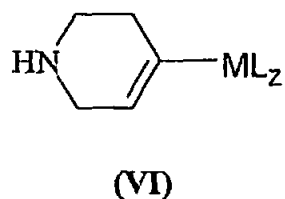


que comprende cualquiera de las dos:

- (i) la reacción, en la presencia de una base apropiada, de un compuesto de la Fórmula (V),

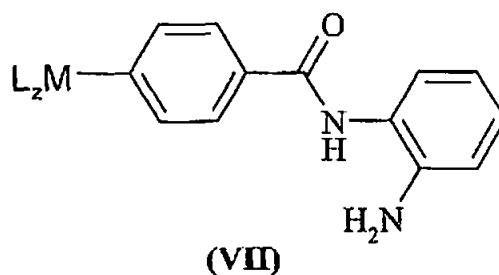


en donde la anilina puede protegerse apropiadamente y X es un grupo reactivo, con un compuesto de la Fórmula (VI)



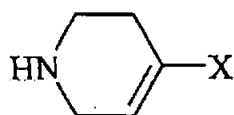
en donde M es un metal, L es un ligando, el número entero z es 0 a 3, y el anillo tetrahidropiridina puede protegerse; o

- (ii) la reacción, en la presencia de una base apropiada, de un compuesto de la Fórmula (VII), en donde la anilina y la tetrahidropiridina puede protegerse apropiadamente y M, L y z son como se definen más arriba,



con un compuesto de la fórmula (VIII):

138



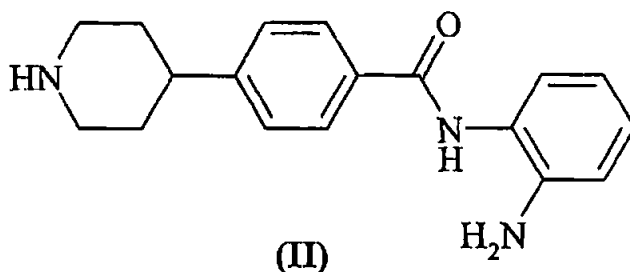
(VIII)

en donde X es un grupo reactivo;

y, posteriormente, si es necesario, y en cualquier orden o combinación apropiados:

- (a) retirar cualesquiera grupos de la tetrahidropiridina, y/o
- (b) reducción de la tetrahidropiridina a piperidina y/o
- (c) retirar cualesquiera grupos protectores residuales presentes.

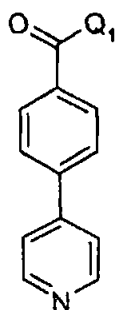
21. Un proceso de preparar un compuesto de la fórmula (II)



(II)

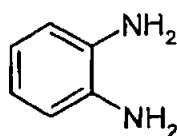
que comprende:

la reacción, en la presencia de un disolvente apropiado, de un compuesto de la fórmula (IX), en donde Q_1 es $-OH$, $-Cl$, o $-O^- Q_2^+$ (en donde Q_2^+ es un catión)



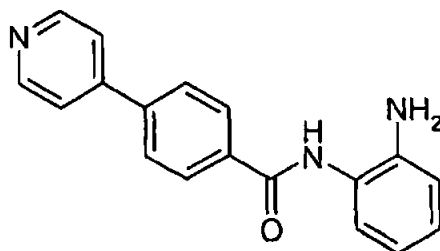
(IX)

con un compuesto de la fórmula (X)



(X)

y en donde uno de los grupos amino en el compuesto de la Fórmula (X) puede protegerse; para formar un compuesto de la fórmula (XI)



(XI)

en donde la anilina puede protegerse;

y, posteriormente:

convertir el compuesto de la Fórmula (XI) en un compuesto de la fórmula (II) reduciendo el anillo pirindin-4-ilo a un anillo piperidin-4-ilo usando un agente reductor apropiado y/o condiciones de reducción adecuadas; y, opcionalmente, retirar cualesquiera grupos protectores residuales presentes.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.009.184 MT/FOP 20060701/0.20.5
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	102059-1 WO
1	Title of Invention	BENZAMIDE COMPOUNDS

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HN HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KN KP KR KZ LA LC LK LR LS LT LU LV LY MA MD MK MN MW MX MY MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SV SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
II-10	e-mail	patents@astrazeneca.com
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB

742

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	ANDREWS, David, Michael
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	STOKES, Elaine Sophie Elizabeth
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	TURNER, Andrew
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-4-6	State of nationality	GB
III-4-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	WARING, Michael, James
III-5-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-5-6	State of nationality	GB
III-5-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	agent
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
IV-1-5	e-mail	patents@astrazeneca.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	19 October 2005 (19.10.2005)
VI-1-2	Number	0521244.4
VI-1-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	52	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	66	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/ SEP06/012	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/ SEP06/012	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Andrew Wells	
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	WELLS, Andrew	
X-1-3	Capacity	Agent	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

145
145

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

146

BE IT KNOWN that I, RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK of First Floor, 15/17 Broadway West Ealing, London, W13 9DA, United Kingdom, a duly authorised Notary Public

CERTIFY that Blair Consular Services Limited are duly authorised to act on behalf of their client

AstraZeneca AB.

have this day presented to me the hereto annexed document

ASSIGNMENT signed by ANDREWS david, Michael, STOKES Elaine, Sophie, Elizabeth, TURNER Andrew and WARING Michael, James.

and that the said Blair Consular Services Limited have represented to me by such presentation that their said client has represented to them that the said annexed document is an authentic original document.

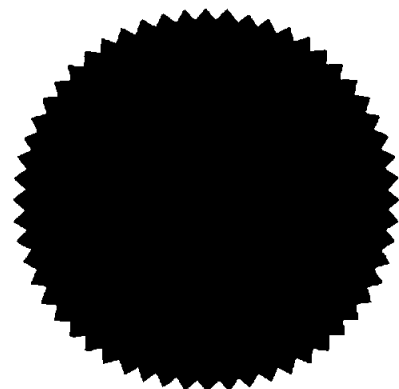
SIGNED AND SEALED at First Floor, 15/17 Broadway West Ealing, London, W13 9DA, United Kingdom, on 19th March 2008.

RICA

Richard Philip Godfrey Craik
Notary Public

15/17 Broadway,
West Ealing,
London W13 9DA

RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK
NOTARY PUBLIC



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by **Richard Philip Godfrey Craik**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/à Londres
6. the/le **25 March 2008**
Certified/Attesté
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **H720601**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **R Shilton**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

102059-1P CO
ASSIGNMENT

The undersigned,

ANDREWS David, Michael, STOKES Elaine, Sophie,
Elizabeth, TURNER Andrew and WARING Michael,
James

domiciled in
AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

BENZAMIDE COMPOUNDS USEFUL AS HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

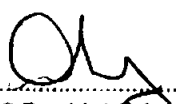
AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.


ANDREWS David, Michael


TURNER Andrew

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

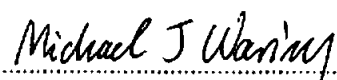
Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.


STOKES Elaine, Sophie, Elizabeth


WARING Michael, James

147

148

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **AstraZeneca AB**
firmada por el cedente y el cesionario.

TENIENDO EN CUENTA que yo, RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK del Primer Piso, 15/17 Broadway West Ealing, Londres, W13 9DA, Reino Unido, Notario Público debidamente autorizado

CERTIFICO que los Servicios Consulares Limitados de Blair están debidamente autorizados para actuar en nombre de su cliente

AstraZeneca AB

me han presentado el documento aquí anexo

CESIÓN, firmada por **ANDREWS david, Michael, STOKES Elaine, Sophie, Elizabeth, TURNER Andrew and WARING Michael, James.**

y que los mencionados Servicios Consulares Limitados de Blair se han representado ante mí por tal presentación que su cliente les ha representado a ellos que dicho documento anexo es un documento auténtico original.

FIRMADO Y SELLADO en el Primer Piso de 15/17 Broadway West Ealing, Londres, W13 9DA, Reino Unido, el 19 de marzo de 2008.

Firma ilegible
Richard Philip Gosfrey Craik
Notario Público

Sello donde dice: 15/17 Broadway, West Ealing, London W13 9DA

RICHARD PHILIP GODFREY CRAIK
NOTARIO PÚBLICO

749

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. Ha sido firmado por **Richard Phillip Godfrey Craik**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. En Londres
6. el **25 de marzo de 2008**
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos exteriores y de la Commonwealth
8. No. **H700601**
9. Sello/Timbre
10. Firma: **R Shilton**

Hay un sello que dice:

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE. LONDON

(firma ilegible)

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-15120 Sodertalje, Sweden

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado y como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.** domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado on

hoy de de 200__

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.**

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect and to take any measures that they may deem appropriate for the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm or compromise on my (our) behalf, and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

this 18th day of July 2003

Signature

Name **KEVIN BILL**
Title **Director, IP Services**

10816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer -this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this day of of personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

2

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

151

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **J B Hodgson**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/À Londres
6. the/le **17 February 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

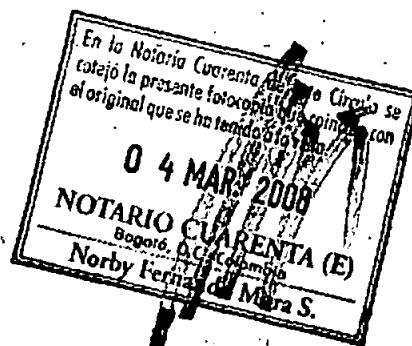
8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Ireland**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



152

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

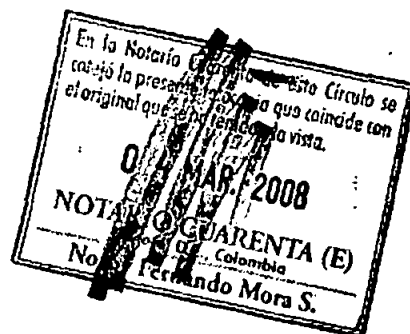
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)



Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



GAVIRI A

153

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina	Registraduría	Bohío	Bohío	Bohío	Bohío	Bohío	Bohío	Bohío	Bohío
País	Departamento	Municipio	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795			

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.

NOTARIA 32

Datos del inscrito

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ

Sexo (en Letras)

MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción País - Departamento - Municipio - Corregimiento - Insp. de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.

Fecha de la defunción

Año 2004

Mes 10

Día 01

Hora 04:10 PM

Número de certificado de defunción

A- 2094375

Luzada que profiere la sentencia

Presunción de muerte

Fecha de la sentencia

Año

Mes

Día

Documento presentado

Autorización judicial

Certificado Médico

X

ANDRES DIAZ CAMPOS

R.M. No.

79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de identificación (Clase y número)

C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA

Firma

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)

Firma

Fecha de inscripción

Año 2004

Mes 11

Día 02

Nombre y firma del funcionario que actúa

BLANCA LEOVALDEO RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO

MERCEDES DUQUE

ESPACIO PARA NOTAS

OTARIA 32

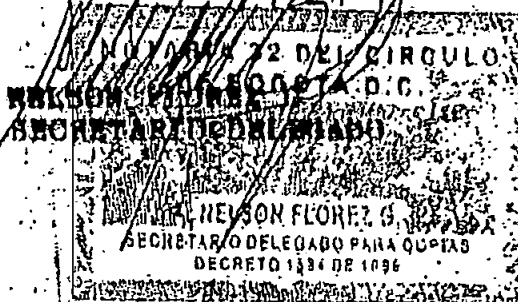
CIRCULO DE SANTA PE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 55.622.47
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy 17 NOV 2004



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-040881- -00000-0000

Fecha: 2008-04-22 16:25:56 Dep. 2020 NUECREACION!
Tra. 11 PATENTE(IYII) Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 153



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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 []

Claudia M Neva Cortes

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corrutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@siic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 155

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	8 40881
	Solicitud internacional	PCT/US2006/003838
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6123
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

12.1 MAYO 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11