



PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

10-35474

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACEUTICAS LIOFILIZADAS

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 23 de marzo de 2010

P2010/000014

Título

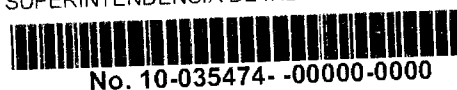
20-04-2010 no Excl

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 10-035474- -00000-0000

Fecha: 2010-03-25 17:09:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 126

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000014

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/076752 Fecha Septiembre 18, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/039226 Fecha Marzo 26, 2009

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACEUTICAS LIOFILIZADAS. (folios 132)

Clasificación Internacional (51) A61K 9/19, A61K 47/02, A61K 47/12, A61K 47/18,
A61K 47/26, A61K 47/26, A61K 47/40, A61K 4045

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 20, 2007

(31) Número de
Solicitud

60/973.830

9

Comprobante de pago No. _____

Fecha Marzo 23, 2010

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. N° 06-122.179.

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

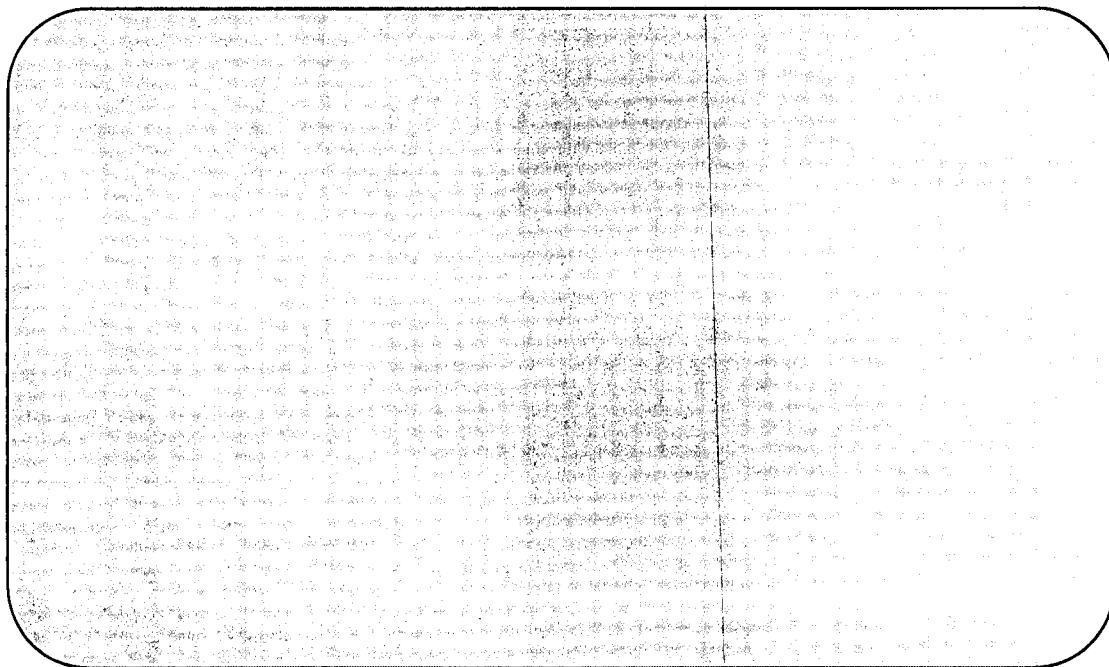
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

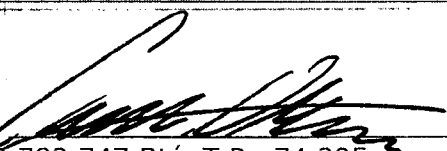
FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747-Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US 2008/076752

- 1 Thitiwan BURANACHOKPAISAN
4 Quincy Court Bedminster,
NJ 07921
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Tailandia
- 2 Wenlei JIANG
14511 Bubbling Spring Road,
Boyds, MD 20841
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China
- 3 Wei-Qin TONG,
1 Wellington Drive, Basking Ridge,
NJ 07920
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
- 4 Joseph Lawrence ZIELINSKI,
53 Beechwood Road,
Florham Park, NJ 07932
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
- 5 Jiahao ZHU,
117 Reynolds Avenue,
Whippany, NJ 07981
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China
- 6 Hans-Peter ZOBEL,
Maugenharderweg 10,
79588 Efringen-Kirchen
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 23,450
FECHA : MARZO 25 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-035474- -00000-0000

Fecha: 2010-03-25 17:09:35 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 126

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
GLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325572492	25/03/2010	3,794,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 A

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 M

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

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

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

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

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 M

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

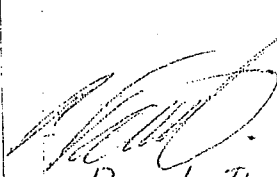
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad,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

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City, Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

a

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

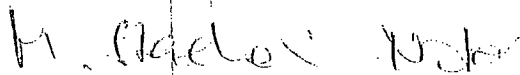
3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975/2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 30. May 2006

5. in Basel (Bâle)

6. on

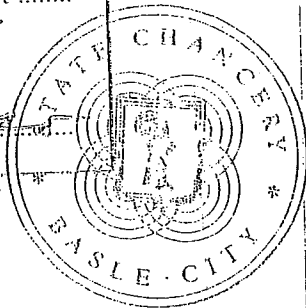
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



10

10-14

Caso de Patente: 52240

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

- 1) Thitiwan BURANACHOKPAISAN, ciudadano de Tailandia, 4 Quincy Court, Bedminster, New Jersey 07921, USA.
- 2) Wenlei JIANG, ciudadano de China, 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, Maryland 20841, USA.
- 3) Wei-Qin TONG, ciudadano de los Estados Unidos de América, 1 Wellington Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA.
- 4) Joseph Lawrence ZIELINSKI, ciudadano de China, 53 Beechwood Road, Florham Park, New Jersey 07932, USA.
- 5) Jianhao ZHU, ciudadano de China, 117 Reynolds Avenue, Whippany, New Jersey 07981, USA.
- 6) Hans-Peter ZOBEL, ciudadano de Alemania, Mäugenharderweg 10, Efringen-Kirchen 79588 Alemania.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS LIOFILIZADAS

Y presentada en la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos el _____, 20____ y de acuerdo con la solicitud No. _____ *y/o presentada* en el RO/ el _____, 20____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/ _____, (2) dicha solicitud de patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos el **20 de septiembre de 2007** y de acuerdo con las solicitud número **60/973.830**, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en

MAURICE J. BURR V.
TRADUCCION AL GERMÁNICO OFICIAL
INGLÉS AL GERMÁNICO OFICIAL
RES. MIN. JUSTICIA

2

nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) de aquí en adelante referenciadas como colectivas "las solicitudes de patentes"), (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el titulo de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

MAURICE URRE V.
TRADE MARK
INTEL. PROP.
RES. ADJ. CLERK

Ejecutado el 1 de agosto de 2008
Firmado por Thitiwan BURANACHOKPAISAN

RECONOCIMIENTO

(Estado de New Jersey)
(Condado de Morris) s.s.:

El 1 de agosto de 2008, personalmente compareció ante mi Thitiwan BURANACHOKPAISAN, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello) (firmado: KELLY ANN STRITENBENDER)
Notario Público del Estado de New jersey
Mi comisión vence el 26 de enero de 2012

Ejecutado el 1 de agosto de 2008
Firmado por Joseph Lawrence ZIELINSKI,

RECONOCIMIENTO

(Estado de New Jersey)
(Condado de Morris) s.s.:

El 1 de agosto de 2008, personalmente compareció ante mi Joseph Lawrence ZIELINSKI, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello) (firmado: KELLY ANN STRITENBENDER)
Notario Público del Estado de New jersey
Mi comisión vence el 26 de enero de 2012

Ejecutado el 1 de agosto de 2008
Firmado por Jianhao ZHU,

RECONOCIMIENTO

(Estado de New Jersey)
(Condado de Morris) s.s.:

MAURICE URREGO V.
TRANSLADOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 1

El 1 de agosto de 2008, personalmente compareció ante mi Jianhao ZHU conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: KELLY ANN STRITENBENDER)
Notario Público del Estado de New Jersey
Mi comisión vence el 26 de enero de 2012

MALE REUBEN V.
TRADUCTOR E INTERPRETE
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUSTICIA

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

- 1) Thitiwan BURANACHOKPAISAN, ciudadano de Tailandia, 4 Quincy Court, Bedminster, New Jersey 07921, USA.
- 2) Wenlei JIANG, ciudadano de China, 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, Maryland 20841, USA.
- 3) Wei-Qin TONG, ciudadano de los Estados Unidos de América, 1 Wellington Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA.
- 4) Joseph Lawrence ZIELINSKI, ciudadano de China, 53 Beechwood Road, Florham Park, New Jersey 07932, USA.
- 5) Jianhao ZHU, ciudadano de China, 117 Reynolds Avenue, Whippany, New Jersey 07981, USA.
- 6) Hans-Peter ZOBEL, ciudadano de Alemania, Maugenharderweg 10, Efringen-Kirchen 79588 Alemania.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS LIOFILIZADAS

Y presentada en la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos el _____, 20____ y de acuerdo con la solicitud No. _____ *y/o presentada* en el RO/ el _____, 20____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/ _____, (2) dicha solicitud de patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos el **20 de septiembre de 2007** y de acuerdo con las solicitud número **60/973.830**, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en

nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) de aquí en adelante referenciadas como colectivas "las solicitudes de patentes"), (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el titulo de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 16 de agosto de 2008
Firmado por Wei-Qin TONG,

RECONOCIMIENTO

(Estado de New Jersey)
(Condado de Somerset) s.s.:

El 16 de agosto de 2008, personalmente compareció ante mi Wei-Qin TONG, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: LAKEISHA LYNN HAYES)
Notario Público del Estado de New jersey
Mi comisión vence el 14 de octubre de 2008

MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MUNICIPAL

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

- 1) Thitiwan BURANACHOKPAISAN, ciudadano de Tailandia, 4 Quincy Court, Bedminster, New Jersey 07921, USA.
- 2) Wenlei JIANG, ciudadano de China, 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, Maryland 20841, USA.
- 3) Wei-Qin TONG, ciudadano de los Estados Unidos de América, 1 Wellington Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA.
- 4) Joseph Lawrence ZIELINSKI, ciudadano de China, 53 Beechwood Road, Florham Park, New Jersey 07932, USA.
- 5) Jianhao ZHU, ciudadano de China, 117 Reynolds Avenue, Whippany, New Jersey 07981, USA.
- 6) Hans-Peter ZOBEL, ciudadano de Alemania, Maugenharderweg 10, Efringen-Kirchen 79588 Alemania.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS LIOFILIZADAS

Y presentada en la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos el _____, 20____ y de acuerdo con la solicitud No. _____ *y/o presentada* en el RO/ el _____, 20____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/ _____, (2) dicha solicitud de patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos el **20 de septiembre de 2007** y de acuerdo con la solicitud número **60/973.830**, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en

MADRICE URREGO V.
TRADUCCION E INTERPRETACION OFICIAL
INGLES AL CASTELLANO Y VICEVERSA
RES. 100-100-100-100

nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) de aquí en adelante referenciadas como colectivas "las solicitudes de patentes"), (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el titulo de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

MAURICE URREZ
TRANSLADOR JURADO
INGLES - ESPAÑOL
RES. 1000-1000-1000

Ejecutado el 02 de octubre de 2008
Firmado por Wenlei JIANG,



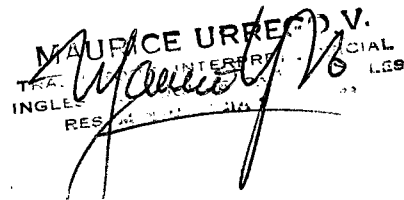
RECONOCIMIENTO

(Estado de Maryland)
(Condado de Montgomery) s.s.:

El 02 de octubre de 2008, personalmente compareció ante mi Wenlei JIANG, conocido del suscrito, y conocido del suscrito como la persona descrita en el anterior instrumento y quien lo suscribió, la cual reconoció que suscribió el mismo por su propia voluntad y para los fines expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: Ilegible)
Notario Público



MAURICE URREA, D.V.
TRA. INTERPRETE JUDICIAL
INGLES
RES. 10-11-08

CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

- 1) Thitiwan BURANACHOKPAISAN, ciudadano de Tailandia, 4 Quincy Court, Bedminster, New Jersey 07921, USA.
- 2) Wenlei JIANG, ciudadano de China, 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, Maryland 20841, USA.
- 3) Wei-Qin TONG, ciudadano de los Estados Unidos de América, 1 Wellington Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA.
- 4) Joseph Lawrence ZIELINSKI, ciudadano de China, 53 Beechwood Road, Florham Park, New Jersey 07932, USA.
- 5) Jianhao ZHU, ciudadano de China, 117 Reynolds Avenue, Whippany, New Jersey 07981, USA.
- 6) Hans-Peter ZOBEL, ciudadano de Alemania, Maugenharderweg 10, Efringen-Kirchen 79588 Alemania.

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos título e interés para todos los países del mundo, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

COMPOSICIONES FARMACEUTICAS LIOFILIZADAS

Y presentada en la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos el _____, 20____ y de acuerdo con la solicitud No. _____ *y/o presentada* en el RO/ el _____, 20____, y de acuerdo con la Solicitud de Patente Internacional PCT/ _____, (2) dicha solicitud de patente identificada en (1), (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional identificada en (1), (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos el **20 de septiembre de 2007** y de acuerdo con las solicitud número **60/973.830**, (5) por todas las solicitudes de Patentes, todos los derechos de prioridad basados en la solicitud de Patente en Los Estados Unidos identificada en (4) en todos los países y regiones bajo la convención de Paris para la protección de la propiedad industrial, la Convención Inter-Americana relacionado con Patentes, Invenciones Diseños y Modelos Industriales y todos los demás convenios internacionales a los cuales esté suscrito o que intente hacerlo, y si la Patente de los Estados Unidos identificada en (4) es una solicitud de Patente provisional, bajo 35USC 119(e) (incluyendo el derecho a presentar solicitud de Patente en dichas invenciones y

MAURICE J. JUREK
TRA
INGLES
2007

descubrimientos en nombre de los CESIONARIOS o sus designados o en nuestros nombres, a su elección y de acuerdo a las leyes aplicables en todos los países o regiones), (6) Todas las continuaciones o divisiones de cualquiera de las solicitudes de Patente en Los Estados Unidos o de solicitud de Patente Internacional identificada en (1) y cualquier solicitud de Patente dentro del rango de (4) (incluyendo futuras continuaciones y divisiones tales como, pero no limitadas a, continuaciones de continuaciones de divisiones), ((2)-(4) y (6) de aquí en adelante referenciadas como colectivas "las solicitudes de patentes"), (7) todas las Patentes que sean otorgadas en cualquiera de dichas solicitudes de Patente, (8) todas los registros de y confirmaciones de, y certificados de importación basados en, una o mas dichas Patentes y (9) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, registros, confirmaciones y certificados de importación y certificados de re reexaminación, expedidos para dichas patentes y certificados de protección basados en dichas patentes y solicitudes para tales re otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de re-exanimación y certificados de protección, así mismo para ser conservada y disfrutada por dichos CESIONARIOS y sus sucesores, asignados y representantes legales, en su totalidad por dichas patentes, registros, confirmaciones, certificados de importación, certificados de reexaminación, certificados suplementarios de protección, re otorgamientos, renovaciones y extensiones que puedan ser expedidas, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo haríamos si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el número de la solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, (i) al requerirse y a expensas del CESIONARIO o sus sucesores asignados o representantes legales, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios y deseables para perfeccionar el titulo de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones, certificados de reexaminación, certificados de protección adicional dentro del rango de (8) y (9) a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable en la Oficina de Patentes u otra Oficina o Agencia para la Propiedad Intelectual o similar de cualquier país o región, (ii) al requerirse, pero a expensas del CESIONARIO o de sus sucesores, asignados, o representantes legales ejecutaremos todas las solicitudes dentro del rango de adicionales de Patente (3), (4) y (6) y todas las solicitudes dentro del rango (8) o (9) y (iii) y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

MURICE URRUTIA V.
TRADE SECRETARY
INGLES
RES. W. INDUST. PAT. LEF

Ejecutado el 18 de julio de 2008
Firmado por Hans-Peter ZOBEL,

TESTIFICACION

Yo, Roland M Muller, notario público de Basilea, Suiza, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del Sr. Hans-Peter ZOBEL, ciudadano Alemán, residente en Efringen-Kirchen, Alemania.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, 8 días del mes de septiembre de 2008

(Firma) Ilegible

Leg.Prot.Nr 1233/2008

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES
155828
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

POR COPIA CERTIFICADA

Yo, el firmante Notario Civil, Dr. **Matthias Staehelin**, por este medio certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original.

Basilea Suiza, este 3er día del mes de febrero de 2010

Firmado Dr. M. Staehelin
Notario

Leg. Prot. 292/2010

2010 MAR -6 A 8:28
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: M. STAEHELIN
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO ARRIBA MENCIONADO

CERTIFICÓ

5. EN BASILEA
6. EL 4 DE FEBRERO DE 2010
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 863/1581
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: ilegible
Hanna Lauener

MAURICE URREGO V.
TRADUCCION INTERPRETE
INGLES
RESOLUCION 10/01/08

(joint)

Patent Case 52246

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Thitiwan BURANACHOKPAISAN, citizen of Thailand, 4 Quincy Court, Bedminster, New Jersey 07921 USA
2. Wenlei JIANG, citizen of China, 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, Maryland 20841 USA
3. Wei-Qin TONG, citizen of United States of America, 1 Wellington Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920 USA
4. Joseph Lawrence ZIELINSKI, citizen of China, 53 Beechwood Road, Florham Park, New Jersey 07932 USA
5. Jiahao ZHU, citizen of China, 117 Reynolds Avenue, Whippany, New Jersey 07981 USA
6. Hans-Peter ZOBEL, citizen of Germany, Maugenharderweg 10, Efringen-Kirchen 79588 Germany

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

LYOPHILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20____ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/_____ on _____, 20____ and accorded International Patent Application Number PCT/_____, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **20 September 2007** and accorded Application Number **60/973,830** (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

(joint)

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this 1st day of August, 20 08.

Thitiwan BURANACHOKPAISAN L.S.
Thitiwan BURANACHOKPAISAN

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Harris)

On this 1st day of August, 20 08, personally appeared before me
Thitiwan BURANACHOKPAISAN to me known and known by me to be the same person described in
and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Kelly Ann Stritenberger
Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____ L.S.

Wenlei JIANG

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Wenlei JIANG to me known and known by me to be the same person described in and who executed the
 foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
 purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

L.S.

Wei-Qin TONG

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Wei-Qin TONG to me known and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Joseph Lawrence ZIELINSKI L.S.

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Morris)

(Seal)

Kelly M. Stebbins
Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

Executed this 1st day of August, 2008.

Jiahao ZHU L.S.

State of New Jersey)
) S.S.:
County of Morris)

(Seal)

Kelly L. Stuckley
Notary Public

KELLY ANN STRITENBERGER
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires January 26, 2012

Patent Case 52246

_____ L.S.
Hans-Peter ZOBEL

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Hans-Peter ZOBEL to me known and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

Notary Public

(joint)

Patent Case 52246

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Thitiwan BURANACHOKPAISAN, citizen of Thailand, 4 Quincy Court, Bedminster, New Jersey 07921 USA
2. Wenlei JIANG, citizen of China, 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, Maryland 20841 USA
3. Wei-Qin TONG, citizen of United States of America, 1 Wellington Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920 USA
4. Joseph Lawrence ZIELINSKI, citizen of China, 53 Beechwood Road, Florham Park, New Jersey 07932 USA
5. Jiahao ZHU, citizen of China, 117 Reynolds Avenue, Whippany, New Jersey 07981 USA
6. Hans-Peter ZOBEL, citizen of Germany, Maugenharderweg 10, Efringen-Kirchen 79588 Germany

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "ASSIGNEES") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

LYOPHILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20____ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/ _____ on _____, 20____ and accorded International Patent Application Number PCT/ _____*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **20 September 2007** and accorded Application Number **60/973,830** (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

(joint)

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

 Thitiwan BURANACHOKPAISAN L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
 County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Thitiwan BURANACHOKPAISAN to me known and known by me to be the same person described in
 and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her)
 own free will for the purpose set forth.

(Seal)

 Notary Public

(joint)

Executed this _____ day of _____, 20_____.

Wenlei JIANG L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Wenlei JIANG to me known and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this 16th day of August, 2008.

X _____
Wei-Qin TONG L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) s.s.:
County of Somerset)

On this 16th day of August, 2008, personally appeared before me
Wei-Qin TONG to me known and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

(Seal)

Lakeisha Lynn Hayes
Notary Public

LAKEISHA LYNN HAYES
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Oct. 14, 2008

Executed this _____ day of _____, 20_____.

L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20_____

L.S.

Jiahao ZHU

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

2246

2246

2246

2246

2246

2246

2246

2246

(joint)

Patent Case 52246

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Thitiwan BURANACHOKPAISAN, citizen of Thailand, 4 Quincy Court, Bedminster, New Jersey 07921 USA
2. Wenlei JIANG, citizen of China, 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, Maryland 20841 USA
3. Wei-Qin TONG, citizen of United States of America, 1 Wellington Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920 USA
4. Joseph Lawrence ZIELINSKI, citizen of China, 53 Beechwood Road, Florham Park, New Jersey 07932 USA
5. Jiahao ZHU, citizen of China, 117 Reynolds Avenue, Whippany, New Jersey 07981 USA
6. Hans-Peter ZOBEL, citizen of Germany, Maugenharderweg 10, Efringen-Kirchen 79588 Germany

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

LYOPHILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20____ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/ _____ on _____, 20____ and accorded International Patent Application Number PCT/ _____*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **20 September 2007** and accorded Application Number **60/973,830** (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

(joint)

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

Thitiwan BURANACHOKPAISAN L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me

Thitiwan BURANACHOKPAISAN to me known and known by me to be the same person described in
and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

(joint)

Executed this 2nd day of Oct, 20 08.

Wenlei JIANG L.S.
Wenlei JIANG

ACKNOWLEDGEMENT

State of Maryland)
) s.s.:
County of Montgomery)

On this 2nd day of October, 20 08, personally appeared before me Wenlei JIANG to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

[Handwritten Seal]

[Signature]
Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20 _____.

Wei-Qin TONG L.S.

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20 _____, personally appeared before me Wei-Qin TONG to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

ACKNOWLEDGEMENT

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Joseph Lawrence ZIELINSKI to me known and known by me to be the same person described in and
 who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own
 free will for the purpose set forth.

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20____.

ACKNOWLEDGEMENT

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me Jiahao ZHU to me known and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the purpose set forth.

Notary Public

Patent Case 52246

Hans-Peter ZOBEL L.S.

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Hans-Peter ZOBEL to me known and known by me to be the same person described in and who executed
the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

Notary Public

(joint)

Patent Case 52246

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

1. Thitiwan BURANACHOKPAISAN, citizen of Thailand, 4 Quincy Court, Bedminster, New Jersey 07921 USA
2. Wenlei JIANG, citizen of China, 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, Maryland 20841 USA
3. Wei-Qin TONG, citizen of United States of America, 1 Wellington Drive, Basking Ridge, New Jersey 07920 USA
4. Joseph Lawrence ZIELINSKI, citizen of China, 53 Beechwood Road, Florham Park, New Jersey 07932 USA
5. Jiahao ZHU, citizen of China, 117 Reynolds Avenue, Whippany, New Jersey 07981 USA
6. Hans-Peter ZOBEL, citizen of Germany, Maugenharderweg 10, Efringen-Kirchen 79588 Germany

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all of our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to collectively as the "**ASSIGNEES**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

LYOPHILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20____ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/ _____ on _____, 20____ and accorded International Patent Application Number PCT/ _____*, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **20 September 2007** and accorded Application Number **60/973,830** (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEES** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEES** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEES** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

(joint)

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEES** or their successors, assigns or legal representatives.

Executed this _____ day of _____, 20_____.

_____. L.S.
Thitiwan BURANACHOKPAISAN

ACKNOWLEDGEMENT

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Thitiwan BURANACHOKPAISAN to me known and known by me to be the same person described in
and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her)
own free will for the purpose set forth.

(Seal)

Notary Public

Patent Case 52246

Wenlei JIANG L.S.

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

Wei-Qin TONG L.S.

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20_____.

Joseph Lawrence ZIELINSKI

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Joseph Lawrence ZIELINSKI to me known and known by me to be the same person described in and
 who executed the foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own
 free will for the purpose set forth.

Notary Public

Executed this _____ day of _____, 20_____.

Jiahao ZHU

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

On this _____ day of _____, 20_____, personally appeared before me
Jiahao ZHU to me known and known by me to be the same person described in and who executed the
foregoing Assignment and acknowledged that (s)he executed the same of his (her) own free will for the
purpose set forth.

Notary Public

Patent Case 52246

Hans-Peter Zobel L.S.

State of _____)
) s.s.:
County of _____)

(Seal)

Notary Public

Attestation

I, the undersigned, notary public of Basel, Switzerland, Dr. Roland M. Müller, certify herewith the authenticity of the signature of **Mr. Hans-Peter Zobel**, German citizen, residing in Efringen-Kirchen, Germany.

The authenticity of the signature was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 8th (eighth) day of September 2008 (twothousandandeight)

Leg.Prot.Nr. 1233 /2008

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the documents attached heretofore are true and authentic photocopies of the original documents.

BASEL, Switzerland, this 3rd (third) day of February 2010 (two thousand and ten)

M. Staehelin, Notar

Leg. Prot. Nr. 292/2010

Dr. M. Staehelin
Notar

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document
2. is signed by *Dr. mat*
M. Staehelin
3. in his/her function as *notary public*
4. and certified by the seal of the *above-mentioned*

Certified

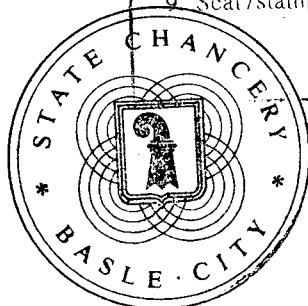
- 4. Feb. 2010

5. in Basel (Bâle)
6. on
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt
8. no. *863 / 1581*
9. Seal / stamp:

10. Signature:

H. Lauener

Hanna Lauener



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 March 2009 (26.03.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/039226 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 9/19 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)

ZHU, Jiahao [CN/US]; 117 Reynolds Avenue, Whippany, NJ 07981 (US). ZOBEL, Hans-Peter [DE/DE]; Mägenharderweg 10, 79588 Efringen-Kirchen (DE).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/076752

(22) International Filing Date:

18 September 2008 (18.09.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/973,830 20 September 2007 (20.09.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, 4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BURANACHOK-PAISAN, Thitiwan [TH/US]; 4 Quincy Court, Bedminster, NJ 07921 (US). JIANG, Wenlei [CN/US]; 14511 Bubbling Spring Road, Boyds, MD 20841 (US). TONG, Wei-Qin [US/US]; 1 Wellington Drive, Basking Ridge, NJ 07920 (US). ZIELINSKI, Joseph, Lawrence [US/US]; 53 Beechwood Road, Florham Park, NJ 07932 (US).

(74) Agent: HOUGHTON, Gregory, C.; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, Bldg. 104, East Hanover, NJ 07936-1080 (US).

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

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

Published:

— with international search report

(54) Title: LYOPHILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions that include a poorly water-soluble therapeutic compound, an aqueous solvent, an chelator/antioxidant, a buffer or buffer component, and a bulking agent. The pharmaceutical compositions can be orally ingested or administered parenterally. The pharmaceutical compositions can further be lyophilized to form a pharmaceutically acceptable cake that can be administered orally, e.g., as a solid oral dosage form; or reconstituted and administered parenterally, e.g. as a single i.v. bolus or iv infusion, or administered orally, e.g. as a drink solution.

WO 2009/039226 A1

LYOPHILIZED PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

Field of the Invention

The present invention relates to lyophilized pharmaceutical compositions comprising hydroxamate compounds and the process of manufacture thereof.

Background of the Invention

Lyophilization, or more commonly known as freeze-drying, is a process which extracts water from a solution to form a granular solid or powder. The process is carried out by freezing the solution and subsequently extracting any water or moisture by sublimation under vacuum.

As compared to other drying techniques, lyophilization offers many advantages. For example, the quality of the substance being lyophilized is preserved while reducing the total weight of that substance. Furthermore, degradation of the therapeutic compound in a drug product is minimized since the lyophilized material is no longer exposed to water and air (especially when sealed in a vial that had been purged with a non-reactive gas such as nitrogen or argon); thus, the shelf life of the therapeutic compound is lengthened and enhanced. Additionally, lyophilized pharmaceutical compositions typically do not require particular conditions, such as refrigeration, for storage. Lyophilization is particularly useful for developing pharmaceutical drug products that are reconstituted and administered to a patient by injection, for example parenteral drug products. Alternatively, lyophilization is useful for developing oral drug products, especially fast melts or flash dissolve formulations.

Many new therapeutic compounds, including hydroxamate compounds, exhibit poor aqueous solubility and stability. To make such active pharmaceutical ingredients suitable for administration, e.g., parenterally, additional solubilizing excipients are often added. Often these poorly water-soluble therapeutic compounds are incorporated into systems that contain water and an organic solvent, called a cosolvent system. Although these liquid cosolvent systems increase solubility, they may do little to augment the stability of the therapeutic compound. As a result, lyophilization can be a preferred method to enhance both physical and chemical stability of the therapeutic compound.

Summary of the Invention

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a hydroxamate compound; an chelator/antioxidant; a buffer or buffer component; and a bulking agent. In a particular embodiment of the present invention, the chelator/antioxidant comprises less than or equal to two percent weight/volume (w/v) of the composition. The buffer or the buffer component respectively comprises less than or equal to ten percent weight/volume (w/v) of the composition. Additionally, the bulking agent comprises one to fifty percent (w/v) of the composition.

In one aspect of the invention, a pharmaceutically acceptable cake resulting from the lyophilization of the pharmaceutical composition is described. In another aspect of the invention, the pharmaceutical composition is a pharmaceutically acceptable cake resulting from the lyophilization of the aforementioned solution. After this cake is reconstituted a solution is once again obtained; this solution is acceptable for parenteral administration, e.g., administered as an intravenous (i.v.) bolus dose; or oral administration, e.g., a drink. The pharmaceutically acceptable cake itself can be formed into a solid oral dosage form, e.g., a fast-melt or flash-dissolve tablet.

In a further aspect of the present invention, a process for making a pharmaceutically acceptable cake that can be reconstituted with water for parenteral administration is disclosed. This process comprises the steps of forming a solution comprising a hydroxamate compound; an chelator/antioxidant; a buffer; and a bulking agent; and lyophilizing the solution to form a pharmaceutically acceptable cake.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a pharmaceutical composition that is suitable for parenteral or oral administration that comprises a therapeutic compound, i.e. hydroxamate compound; an chelator/antioxidant; a buffer; and a bulking agent. The present invention also relates to the pharmaceutically acceptable cake that results from the freeze-drying of the pharmaceutical composition. The pharmaceutically acceptable cake can be administered orally or parenterally after reconstitution, or swallowed orally without reconstitution. In addition to the aforementioned components, the solution can also optionally contain other excipients, such as pH adjusters, stabilizers, surfactants and other adjuvants recognized by one of ordinary skill in the art to be appropriate for such a composition. Examples of such



excipients are described in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th Edition, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2003).

As used herein, the term "pharmaceutical composition" means a solution containing a therapeutic compound to be administered to a mammal, e.g., a human. A pharmaceutical composition is "pharmaceutically acceptable" which refers to those compounds, materials, compositions and/or dosage forms, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of mammals, especially humans, without excessive toxicity, irritation, allergic response and other problem complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

As used herein, the term "therapeutic compound" means a hydroxamate compound, and which is suitable for administration to a mammal, e.g., a human. Such therapeutic compounds should be administered in a "therapeutically effective amount".

As used herein, the term "therapeutically effective amount" refers to an amount or concentration which is effective in reducing, eliminating, treating, preventing or controlling the symptoms of a disease or condition affecting a mammal. The term "controlling" is intended to refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting or stopping of the progression of the diseases and conditions affecting the mammal. However, "controlling" does not necessarily indicate a total elimination of all disease and condition symptoms, and is intended to include prophylactic treatment.

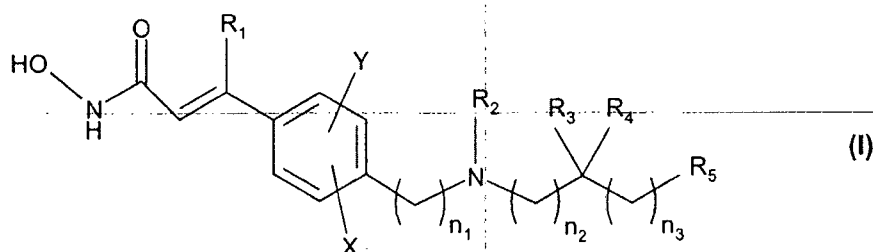
The appropriate therapeutically effective amount is known to one of ordinary skill in the art as the amount varies with the therapeutic compound being used and the indication which is being addressed. For example in accordance with the present invention, the therapeutic compound may be present in amount less than or equal to 10% (w/v).

The pharmaceutical composition or pharmaceutically acceptable cake, as described in detail below, will suitably contain between 0.1 mg and 100 mg of the therapeutic compound per unit dose, e.g., 0.1 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg or 100 mg per unit dose.

As used herein, the term "unit dose" means a single dose which is capable of being administered to a subject, and which can be readily handled and packaged, remaining as a physically and chemically stable unit dose comprising the therapeutic compound.

Therapeutic compounds that are particularly suited for the present invention are those that are poorly soluble in water. As used herein, the term "poorly water-soluble" refers to having a solubility in water at 20°C of less than 1%, e.g., 0.01% (w/v), i.e., a "sparingly soluble to very slightly soluble drug" as described in Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Edition, A.R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company, Vol. 1, p. 195 (1995).

Therapeutic compounds that are particularly suited for the present invention are pharmaceutical agents having the formula (I):



wherein

R₁ is H, halo, or a straight chain C₁-C₆alkyl (especially methyl, ethyl or *n*-propyl, which methyl, ethyl and *n*-propyl substituents are unsubstituted or substituted by one or more substituents described below for alkyl substituents);

R₂ is selected from H, C₁-C₁₀alkyl, (preferably C₁-C₆alkyl, e.g. methyl, ethyl or -CH₂CH₂-OH), C₄-C₉cycloalkyl, C₄-C₉heterocycloalkyl, C₄-C₉heterocycloalkylalkyl, cycloalkylalkyl (e.g., cyclopropylmethyl), aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g. benzyl), heteroarylalkyl (e.g. pyridylmethyl), -(CH₂)_nC(O)R₆, -(CH₂)_nOC(O)R₆, amino acyl, HON-C(O)-CH=C(R₁)-aryl-alkyl- and -(CH₂)_nR₇;

R₃ and R₄ are the same or different and independently H, C₁-C₆alkyl, acyl or acylamino, or

R₃ and R₄, together with the carbon to which they are bound, represent C=O, C=S or C=NR₈, or

R₂, together with the nitrogen to which it is bound, and R₃, together with the carbon to which it is bound, can form a C₄-C₉heterocycloalkyl, a heteroaryl, a polyheteroaryl, a non-aromatic polyheterocycle, or a mixed aryl and non-aryl polyheterocycle ring;

R₅ is selected from H, C₁-C₆alkyl, C₄-C₉cycloalkyl, C₄-C₉heterocycloalkyl, acyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl), aromatic polycycles, non-aromatic polycycles, mixed aryl and non-aryl polycycles, polyheteroaryl, non-aromatic polyheterocycles, and mixed aryl and non-aryl polyheterocycles;



n , n_1 , n_2 and n_3 are the same or different and independently selected from 0-6, when n_1 is 1-6, each carbon atom can be optionally and independently substituted with R_3 and/or R_4 ;

X and Y are the same or different and independently selected from H, halo, C_1 - C_4 alkyl, such as CH_3 and CF_3 , NO_2 , $C(O)R_1$, OR_9 , SR_9 , CN and $NR_{10}R_{11}$;

R_6 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl (e.g., cyclopropylmethyl), aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl, 2-phenylethenyl), heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl), OR_{12} and $NR_{13}R_{14}$;

R_7 is selected from OR_{15} , SR_{15} , $S(O)R_{16}$, SO_2R_{17} , $NR_{13}R_{14}$, and $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 is selected from H, OR_{15} , $NR_{13}R_{14}$, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), and heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl);

R_9 is selected from C_1 - C_4 alkyl, e.g., CH_3 and CF_3 , $C(O)$ -alkyl, e.g., $C(O)CH_3$ and $C(O)CF_3$;

R_{10} and R_{11} are the same or different and independently selected from H, C_1 - C_4 alkyl, and $-C(O)$ -alkyl;

R_{12} is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkylalkyl, aryl, mixed aryl and non-aryl polycycle, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), and heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl);

R_{13} and R_{14} are the same or different and independently selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl), amino acyl, or

R_{13} and R_{14} , together with the nitrogen to which they are bound, are C_4 - C_9 heterocycloalkyl, heteroaryl, polyheteroaryl, non-aromatic polyheterocycle or mixed aryl and non-aryl polyheterocycle;

R_{15} is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl and $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} is selected from C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, polyheteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl and $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} is selected from C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, aromatic polycycles, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, polyheteroaryl and $NR_{13}R_{14}$;

m is an integer selected from 0-6; and

Z is selected from O, NR_{13} , S and $S(O)$,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

As appropriate, unsubstituted means that there is no substituent or that the only substituents are hydrogen.

Halo substituents are selected from fluoro, chloro, bromo and iodo, preferably fluoro or chloro.

Alkyl substituents include straight and branched C₁-C₆alkyl, unless otherwise noted. Examples of suitable straight and branched C₁-C₆alkyl substituents include methyl, ethyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl and the like. Unless otherwise noted, the alkyl substituents include both unsubstituted alkyl groups and alkyl groups that are substituted by one or more suitable substituents, including unsaturation (i.e., there are one or more double or triple C-C bonds), acyl, cycloalkyl, halo, oxyalkyl, alkylamino, aminoalkyl, acylamino and OR₁₅, for example, alkoxy. Preferred substituents for alkyl groups include halo, hydroxy, alkoxy, oxyalkyl, alkylamino and aminoalkyl.

Cycloalkyl substituents include C₃-C₉cycloalkyl groups, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and the like, unless otherwise specified. Unless otherwise noted, cycloalkyl substituents include both unsubstituted cycloalkyl groups and cycloalkyl groups that are substituted by one or more suitable substituents, including C₁-C₆alkyl, halo, hydroxy, aminoalkyl, oxyalkyl, alkylamino, and OR₁₅, such as alkoxy. Preferred substituents for cycloalkyl groups include halo, hydroxy, alkoxy, oxyalkyl, alkylamino and aminoalkyl.

The above discussion of alkyl and cycloalkyl substituents also applies to the alkyl portions of other substituents, such as without limitation, alkoxy, alkyl amines, alkyl ketones, arylalkyl, heteroarylalkyl, alkylsulfonyl and alkyl ester substituents and the like.

Heterocycloalkyl substituents include 3- to 9-membered aliphatic rings, such as 4- to 7-membered aliphatic rings, containing from one to three heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen. Examples of suitable heterocycloalkyl substituents include pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothiofuranyl, piperidyl, piperazyl, tetrahydropyranyl, morpholino, 1,3-diazapane, 1,4-diazapane, 1,4-oxazepane and 1,4-oxathiapane. Unless otherwise noted, the rings are unsubstituted or substituted on the carbon atoms by one or more suitable substituents, including C₁-C₆alkyl, C₄-C₉cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), and heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl), halo, amino, alkyl amino and OR₁₅, e.g., alkoxy. Unless otherwise noted, nitrogen heteroatoms are unsubstituted or substituted by H, C₁-C₄alkyl, arylalkyl (e.g., benzyl), and heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl), acyl, aminoacyl, alkylsulfonyl and arylsulfonyl.

Cycloalkylalkyl substituents include compounds of the formula $-(CH_2)_{n5}$ -cycloalkyl wherein $n5$ is a number from 1-6. Suitable cycloalkylalkyl substituents include cyclopentylmethyl-, cyclopentylethyl, cyclohexylmethyl and the like. Such substituents are unsubstituted or substituted in the alkyl portion or in the cycloalkyl portion by a suitable substituent, including those listed above for alkyl and cycloalkyl.

Aryl substituents include unsubstituted phenyl and phenyl substituted by one or more suitable substituents, including C_1 - C_6 alkyl, cycloalkylalkyl (e.g., cyclopropylmethyl), $O(CO)$ alkyl, oxyalkyl, halo, nitro, amino, alkylamino, aminoalkyl, alkyl ketones, nitrile, carboxyalkyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, arylsulfonyl, and OR_{15} , such as alkoxy. Preferred substituents include including C_1 - C_6 alkyl, cycloalkyl (e.g., cyclopropylmethyl), alkoxy, oxyalkyl, halo, nitro, amino, alkylamino, aminoalkyl, alkyl ketones, nitrile, carboxyalkyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, and aminosulfonyl. Examples of suitable aryl groups include C_1 - C_4 alkylphenyl, C_1 - C_4 alkoxyphenyl, trifluoromethylphenyl, methoxyphenyl, hydroxyethylphenyl, dimethylaminophenyl, aminopropylphenyl, carbethoxyphenyl, methanesulfonylphenyl and tolylsulfonylphenyl.

Aromatic polycycles include naphthyl, and naphthyl substituted by one or more suitable substituents, including C_1 - C_6 alkyl, cycloalkylalkyl (e.g., cyclopropylmethyl), oxyalkyl, halo, nitro, amino, alkylamino, aminoalkyl, alkyl ketones, nitrile, carboxyalkyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aminosulfonyl and OR_{15} , such as alkoxy.

Heteroaryl substituents include compounds with a 5- to 7-membered aromatic ring containing one or more heteroatoms, e.g., from 1 to 4 heteroatoms, selected from N, O and S. Typical heteroaryl substituents include furyl, thienyl, pyrrole, pyrazole, triazole, thiazole, oxazole, pyridine, pyrimidine, isoxazolyl, pyrazine and the like. Unless otherwise noted, heteroaryl substituents are unsubstituted or substituted on a carbon atom by one or more suitable substituents, including alkyl, the alkyl substituents identified above, and another heteroaryl substituent. Nitrogen atoms are unsubstituted or substituted, e.g., by R_{13} ; especially useful N substituents include H, C_1 - C_4 alkyl, acyl, aminoacyl and sulfonyl.

Arylalkyl substituents include groups of the formula $-(CH_2)_{n5}$ -aryl, $-(CH_2)_{n5-1}-(CH_2)_{n5}$ -aryl or $-(CH_2)_{n5-1}CH(aryl)(aryl)$, wherein aryl and $n5$ are as defined above. Such arylalkyl substituents include benzyl, 2-phenylethyl, 1-phenylethyl, tolyl-3-propyl, 2-phenylpropyl, diphenylmethyl, 2-diphenylethyl, 5,5-dimethyl-3-phenylpentyl and the like. Arylalkyl substituents are unsubstituted or substituted in the alkyl moiety or the aryl moiety or both as described above for alkyl and aryl substituents.

Heteroarylalkyl substituents include groups of the formula $-(CH_2)_n$ -heteroaryl, wherein heteroaryl and n are as defined above and the bridging group is linked to a carbon or a nitrogen of the heteroaryl portion, such as 2-, 3- or 4-pyridylmethyl, imidazolylmethyl, quinolylethyl, and pyrrolylbutyl. Heteroaryl substituents are unsubstituted or substituted as discussed above for heteroaryl and alkyl substituents.

Amino acyl substituents include groups of the formula $-C(O)-(CH_2)_n-C(H)(NR_{13}R_{14})-(CH_2)_m-R_5$, wherein n , R_{13} , R_{14} and R_5 are described above. Suitable aminoacyl substituents include natural and non-natural amino acids such as glycyl, D-tryptophanyl, L-lysyl, D- or L-homoserinyl, 4-aminobutyryl, $\pm$ -3-amin-4-hexenoyl.

Non-aromatic polycycle substituents include bicyclic and tricyclic fused ring systems where each ring can be 4-9 membered and each ring can contain 0, 1 or more double and/or triple bonds. Suitable examples of non-aromatic polycycles include decalin, octahydroindene, perhydrobenzocycloheptene, perhydrobenzo-[f]-azulene. Such substituents are unsubstituted or substituted as described above for cycloalkyl groups.

Mixed aryl and non-aryl polycycle substituents include bicyclic and tricyclic fused ring systems where each ring can be 4- to 9-membered and at least one ring is aromatic. Suitable examples of mixed aryl and non-aryl polycycles include methylenedioxyphenyl, *bis*-methylenedioxyphenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene, dibenzosuberane, dihydroanthracene, 9H-fluorene. Such substituents are unsubstituted or substituted by nitro or as described above for cycloalkyl groups.

Polyheteroaryl substituents include bicyclic and tricyclic fused ring systems where each ring can independently be 5- or 6-membered and contain one or more heteroatom, e.g., 1, 2, 3 or 4 heteroatoms, chosen from O, N or S such that the fused ring system is aromatic. Suitable examples of polyheteroaryl ring systems include quinoline, isoquinoline, pyridopyrazine, pyrrolopyridine, furopyridine, indole, benzofuran, benzothiofuran, benzindole, benzoxazole, pyrroloquinoline and the like. Unless otherwise noted, polyheteroaryl substituents are unsubstituted or substituted on a carbon atom by one or more suitable substituents, including alkyl, the alkyl substituents identified above and a substituent of the formula $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$. Nitrogen atoms are unsubstituted or substituted, e.g., by R_{13} ; especially useful N substituents include H, C_1 - C_4 alkyl, acyl, aminoacyl and sulfonyl.



Non-aromatic polyheterocyclic substituents include bicyclic and tricyclic fused ring systems where each ring can be 4- to 9-membered, contain one or more heteroatom, e.g., 1, 2, 3 or 4 heteroatoms, chosen from O, N or S and contain zero or one or more C-C double or triple bonds. Suitable examples of non-aromatic polyheterocycles include hexitol, cis-perhydro-cyclohepta[b]pyridinyl, decahydro-benzo[f][1,4]oxazepinyl, 2,8-dioxabicyclo[3.3.0]octane, hexahydro-thieno[3,2-b]thiophene, perhydropyrrolo[3,2-b]pyrrole, perhydronaphthyridine, perhydro-1H-dicyclopenta[b,e]pyran. Unless otherwise noted, non-aromatic polyheterocyclic substituents are unsubstituted or substituted on a carbon atom by one or more substituents, including alkyl and the alkyl substituents identified above. Nitrogen atoms are unsubstituted or substituted, e.g., by R₁₃; especially useful N substituents include H, C₁-C₄alkyl, acyl, aminoacyl and sulfonyl.

Mixed aryl and non-aryl polyheterocycles substituents include bicyclic and tricyclic fused ring systems where each ring can be 4- to 9-membered, contain one or more heteroatom chosen from O, N or S, and at least one of the rings must be aromatic. Suitable examples of mixed aryl and non-aryl polyheterocycles include 2,3-dihydroindole, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 5,11-dihydro-10H-dibenz[b,e][1,4]diazepine, 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine, 1,2-dihydropyrrolo[3,4-b][1,5]benzodiazepine, 1,5-dihydro-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-4-one, 1,2,3,4,6,11-hexahydro-benzo[b]pyrido[2,3-e][1,4]diazepin-5-one. Unless otherwise noted, mixed aryl and non-aryl polyheterocyclic substituents are unsubstituted or substituted on a carbon atom by one or more suitable substituents, including, -N-OH, =N-OH, alkyl and the alkyl substituents identified above. Nitrogen atoms are unsubstituted or substituted, e.g., by R₁₃; especially useful N substituents include H, C₁-C₄alkyl, acyl, aminoacyl and sulfonyl.

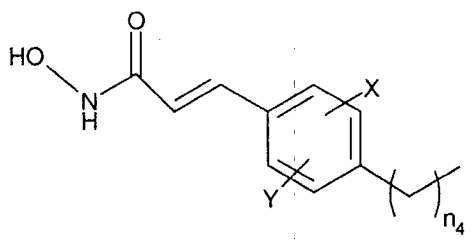
Amino substituents include primary, secondary and tertiary amines and in salt form, quaternary amines. Examples of amino substituents include mono- and di-alkylamino, mono- and di-aryl amino, mono- and di-arylalkyl amino, aryl-arylalkylamino, alkyl-arylamino, alkyl-arylalkylamino and the like.

Sulfonyl substituents include alkylsulfonyl and arylsulfonyl, e.g., methane sulfonyl, benzene sulfonyl, tosyl and the like.

Acyl substituents include groups of the formula -C(O)-W, -OC(O)-W, -C(O)-O-W and -C(O)NR₁₃R₁₄, where W is R₁₆, H or cycloalkylalkyl.

Acylamino substituents include groups of the formula $-N(R_{12})C(O)-W$, $-N(R_{12})C(O)-O-W$ and $-N(R_{12})C(O)-NHOH$ and R_{12} and W are as defined above.

The R_2 substituent $HON-C(O)-CH=C(R_1)$ -aryl-alkyl- is a group of the formula:



wherein

n_4 is 0-3; and

X and Y are as defined above.

Preferences for each of the substituents include the following:

R_1 is H, halo, or a straight chain C_1 - C_4 alkyl;

R_2 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, amino acyl and $-(CH_2)_nR_7$;

R_3 and R_4 are the same or different and independently selected from H, and C_1 - C_6 alkyl, or

R_3 and R_4 , together with the carbon to which they are bound, represent $C=O$, $C=S$ or $C=NR_8$;

R_5 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, an aromatic polycycle, a non-aromatic polycycle, a mixed aryl and non-aryl polycycle, polyheteroaryl, a non-aromatic polyheterocycle, and a mixed aryl and non-aryl polyheterocycle;

n , n_1 , n_2 and n_3 are the same or different and independently selected from 0-6, when n_1 is 1-6, each carbon atom is unsubstituted or independently substituted with R_3 and/or R_4 ;

X and Y are the same or different and independently selected from H, halo, C_1 - C_4 alkyl, CF_3 , NO_2 , $C(O)R_1$, OR_9 , SR_9 , CN and $NR_{10}R_{11}$;

R_6 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, OR_{12} and $NR_{13}R_{14}$;

R_7 is selected from OR_{15} , SR_{15} , $S(O)R_{16}$, SO_2R_{17} , $NR_{13}R_{14}$ and $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 is selected from H, OR_{15} , $NR_{13}R_{14}$, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl;

R_9 is selected from C_1 - C_4 alkyl and $C(O)$ -alkyl;

R_{10} and R_{11} are the same or different and independently selected from H, C_1 - C_4 alkyl and $-C(O)$ -alkyl;

R_{12} is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl and heteroarylalkyl;

R_{13} and R_{14} are the same or different and independently selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl and amino acyl;

R_{15} is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl and $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} is selected from C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl and $(CH_2)_mZR_{12}$;

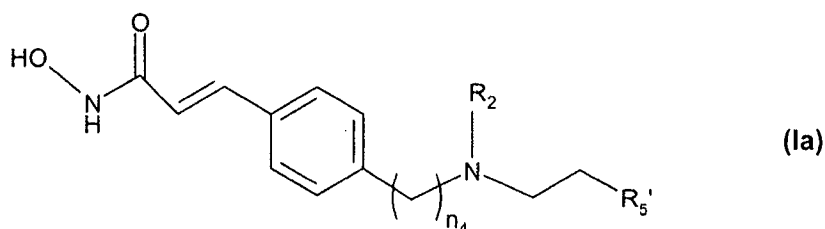
R_{17} is selected from C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl and $NR_{13}R_{14}$;

m is an integer selected from 0 to 6; and

Z is selected from O, NR_{13} , S, $S(O)$.

Useful compounds of the formula (I) include those wherein each of R_1 , X, Y, R_3 , and R_4 is H, including those wherein one of n_2 and n_3 is 0 and the other is 1, especially those wherein R_2 is H or $-CH_2-CH_2-OH$.

One suitable genus of hydroxamate compounds are those of formula (Ia):



wherein

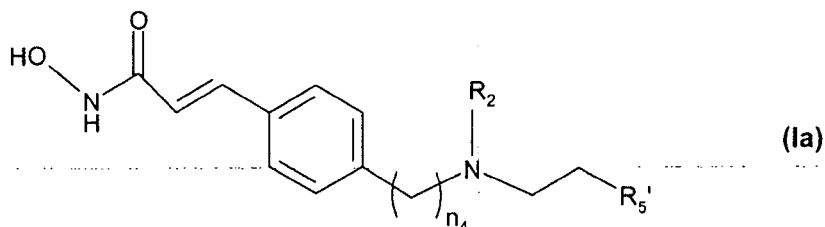
n_4 is 0-3;

R_2 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, amino acyl and $-(CH_2)_nR_7$;

58

R_5' is heteroaryl, heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl), aromatic polycycles, non-aromatic polycycles, mixed aryl and non-aryl polycycles, polyheteroaryl, or mixed aryl and non-aryl polyheterocycles,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another suitable genus of hydroxamate compounds are those of formula (Ia):



wherein

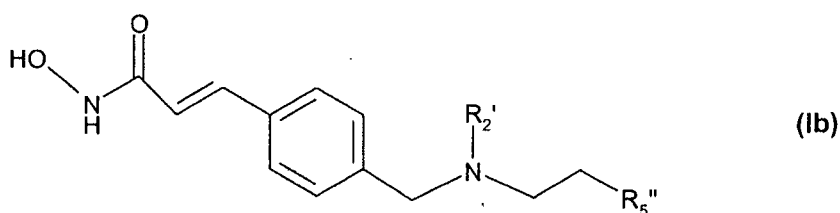
n_4 is 0-3;

R_2 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, amino acyl and $-(CH_2)_nR_7$;

R_5' is aryl, arylalkyl, aromatic polycycles, non-aromatic polycycles, and mixed aryl and non-aryl polycycles; especially aryl, such as p-fluorophenyl, p-chlorophenyl, p-O- C_1 - C_4 alkylphenyl, such as p-methoxyphenyl, and p- C_1 - C_4 alkylphenyl; and arylalkyl, such as benzyl, ortho, meta or para-fluorobenzyl, ortho, meta or para-chlorobenzyl, ortho, meta or para-mono, di- or tri-O- C_1 - C_4 alkylbenzyl, such as ortho, meta or para-methoxybenzyl, m,p-diethoxybenzyl, o,m,p-trimethoxybenzyl, and ortho, meta or para-mono, di- or tri- C_1 - C_4 alkylphenyl, such as p-methyl, m,m-diethylphenyl,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another interesting genus are the compounds of formula (Ib):

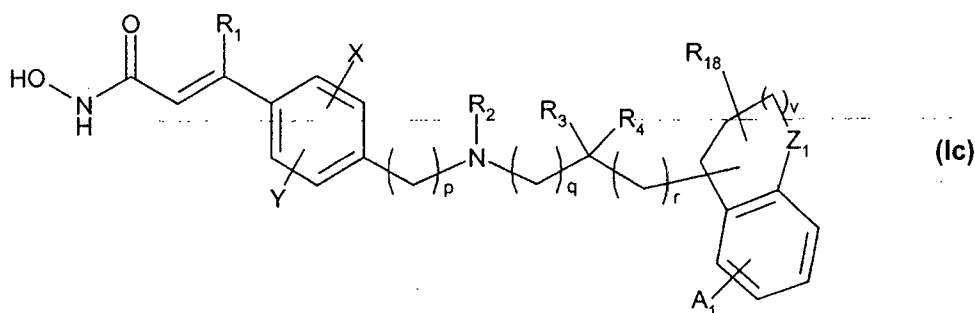


wherein

R_2' is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_6 cycloalkyl, cycloalkylalkyl (e.g., cyclopropylmethyl), $-(CH_2)_{2-4}OR_{21}$ where R_{21} is H, methyl, ethyl, propyl, and *i*-propyl, and

R_5'' is unsubstituted 1H-indol-3-yl, benzofuran-3-yl or quinolin-3-yl, or substituted 1H-indol-3-yl, such as 5-fluoro-1H-indol-3-yl or 5-methoxy-1H-indol-3-yl, benzofuran-3-yl or quinolin-3-yl,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another interesting genus of hydroxamate compounds are the compounds of formula (Ic):



wherein

the ring containing Z_1 is aromatic or non-aromatic, which non-aromatic rings are saturated or unsaturated;

Z_1 is O, S or N- R_{20} ;

R_{18} is H, halo, C_1 - C_6 alkyl (methyl, ethyl, t-butyl), C_3 - C_7 cycloalkyl, aryl, e.g., unsubstituted phenyl or phenyl substituted by 4- OCH_3 or 4- CF_3 , or heteroaryl, such as 2-furanyl, 2-thiophenyl or 2-, 3- or 4-pyridyl;

R_{20} is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl- C_3 - C_9 cycloalkyl (e.g., cyclopropylmethyl), aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl), acyl (acetyl, propionyl, benzoyl) or sulfonyl (methanesulfonyl, ethanesulfonyl, benzenesulfonyl, toluenesulfonyl);

A_1 is 1, 2 or 3 substituents which are independently H, C_1 - C_6 alkyl, - OR_{19} , halo, alkylamino, aminoalkyl, halo or heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl),

R_{19} is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl) and $-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$;

R_2 is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, $-(CH_2)_nC(O)R_6$, amino acyl and $-(CH_2)_nR_7$;

v is 0, 1 or 2;

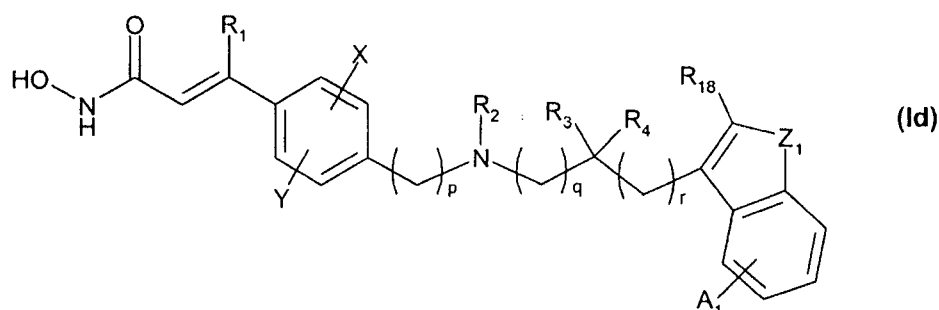
p is 0-3; and

60

q is 1-5 and r is 0, or
 q is 0 and r is 1-5,
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The other variable substituents are as defined above.

Especially useful compounds of formula (Ic) are those wherein R_2 is H, or $-(CH_2)_pCH_2OH$, wherein p is 1-3, especially those wherein R_1 is H, such as those wherein R_1 is H and X and Y are each H, and wherein q is 1-3 and r is 0 or wherein q is 0 and r is 1-3, especially those wherein Z_1 is N- R_{20} . Among these compounds R_2 is preferably H or $-CH_2-CH_2-OH$ and the sum of q and r is preferably 1.

Another interesting genus of hydroxamate compounds are the compounds of formula (Id)



wherein

Z_1 is O, S or N- R_{20} ;

R_{18} is H, halo, C_1 - C_6 alkyl (methyl, ethyl, t-butyl), C_3 - C_7 cycloalkyl, aryl, for example, unsubstituted phenyl or phenyl substituted by 4- OCH_3 or 4- CF_3 or heteroaryl;

R_{20} is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl- C_3 - C_9 cycloalkyl (e.g., cyclopropylmethyl), aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl), acyl (acetyl, propionyl, benzoyl) or sulfonyl (methanesulfonyl, ethanesulfonyl, benzenesulfonyl, toluenesulfonyl);

A_1 is 1, 2 or 3 substituents which are independently H, C_1 - C_6 alkyl, $-OR_{19}$ or halo,

R_{19} is selected from H, C_1 - C_6 alkyl, C_4 - C_9 cycloalkyl, C_4 - C_9 heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl (e.g., benzyl), and heteroarylalkyl (e.g., pyridylmethyl);

p is 0-3; and

q is 1-5 and r is 0, or

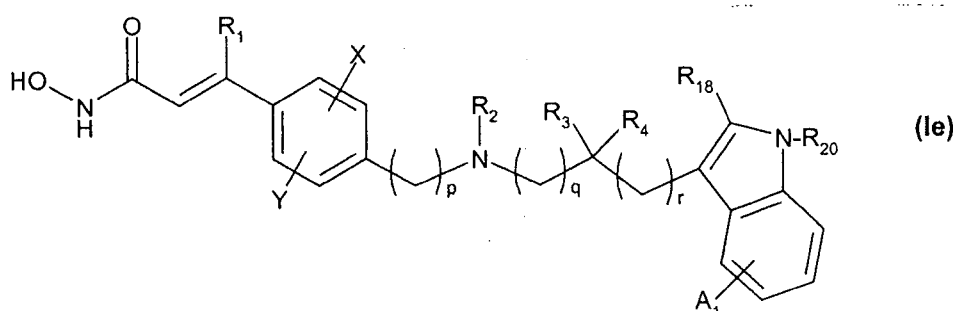
q is 0 and r is 1-5,

61

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The other variable substituents are as defined above.

Especially useful compounds of formula (Id) are those wherein R_2 is H, or $-(CH_2)_pCH_2OH$, wherein p is 1-3, especially those wherein R_1 is H, such as those wherein R_1 is H and X and Y are each H, and wherein q is 1-3 and r is 0 or wherein q is 0 and r is 1-3. Among these compounds R_2 is preferably H or $-CH_2-CH_2-OH$ and the sum of q and r is preferably 1.

The present invention further relates to compounds of the formula (Ie):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The variable substituents are as defined above.

Especially useful compounds of formula (Ie) are those wherein R_{18} is H, fluoro, chloro, bromo, a C_1 - C_4 alkyl group, a substituted C_1 - C_4 alkyl group, a C_3 - C_7 cycloalkyl group, unsubstituted phenyl, phenyl substituted in the para position, or a heteroaryl (e.g., pyridyl) ring.

Another group of useful compounds of formula (Ie) are those wherein R_2 is H, or $-(CH_2)_pCH_2OH$, wherein p is 1-3, especially those wherein R_1 is H, such as those wherein R_1 is H and X and Y are each H, and wherein q is 1-3 and r is 0 or wherein q is 0 and r is 1-3. Among these compounds R_2 is preferably H or $-CH_2-CH_2-OH$ and the sum of q and r is preferably 1.

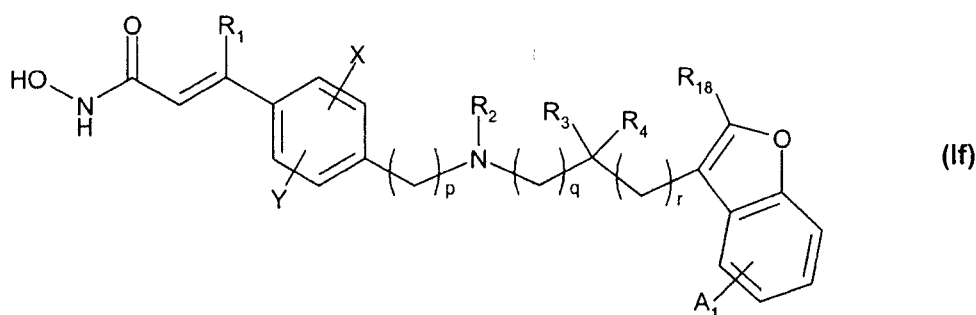
Another group of useful compounds of formula (Ie) are those wherein R_{18} is H, methyl, ethyl, t-butyl, trifluoromethyl, cyclohexyl, phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-furanyl, 2-thiophenyl, or 2-, 3- or 4-pyridyl wherein the 2-furanyl, 2-thiophenyl and 2-, 3- or 4-pyridyl substituents are unsubstituted or substituted as described above for heteroaryl rings; R_2 is H, or $-(CH_2)_pCH_2OH$, wherein p is 1-3; especially those wherein R_1 is H and X and Y are each H, and wherein q is 1-3 and r is 0 or wherein q is 0

and r is 1-3. Among these compounds R_2 is preferably H or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ and the sum of q and r is preferably 1.

Those compounds of formula (Ie), wherein R_{20} is H or $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, especially H, are important members of each of the subgenres of compounds of formula (Ie) described above.

N-hydroxy-3-[4-[[2-(2-hydroxyethyl)[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, N-hydroxy-3-[4-[[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and N-hydroxy-3-[4-[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are important compounds of formula (Ie).

The present invention further relates to the compounds of the formula (If):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The variable substituents are as defined above.

Useful compounds of formula If are those wherein R_2 is H, or $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$, wherein p is 1-3, especially those wherein R_1 is H; such as those wherein R_1 is H and X and Y are each H, and wherein q is 1-3 and r is 0 or wherein q is 0 and r is 1-3. Among these compounds R_2 is preferably H or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ and the sum of q and r is preferably 1.

N-hydroxy-3-[4-[[2-(benzofur-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds described above are often used in the form of a pharmaceutically acceptable salt. Pharmaceutically acceptable salts include, when appropriate, pharmaceutically acceptable base addition salts and acid addition salts, e.g., metal salts, such as alkali and alkaline earth metal salts, ammonium salts, organic amine addition salts, and amino acid addition salts, and sulfonate salts. Acid addition salts include inorganic acid



addition salts such as hydrochloride, sulfate and phosphate, and organic acid addition salts such as alkyl sulfonate, arylsulfonate, acetate, maleate, fumarate, tartrate, citrate and lactate. Examples of metal salts are alkali metal salts, such as lithium salt, sodium salt and potassium salt, alkaline earth metal salts such as magnesium salt and calcium salt, aluminum salt, and zinc salt. Examples of ammonium salts are ammonium salt and tetramethylammonium salt. Examples of organic amine addition salts are salts with morpholine and piperidine. Examples of amino acid addition salts are salts with glycine, phenylalanine, glutamic acid and lysine. Sulfonate salts include mesylate, tosylate and benzene sulfonic acid salts.

A preferred therapeutic compound of the present invention is N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably the lactate salt.

Non-limiting examples of buffers used in the present invention include lactate, phosphate, citrate, acetate, tartrate and hydrochloric acid buffers. A preferred buffer is a lactate buffer. Non-limiting examples of the respective buffer components used in the present invention include lactic acid, phosphoric acid, citric acid, acetic acid, tartaric acid and hydrochloric acid. A preferred buffer component is a lactic acid.

Non-limiting examples of a bulking agent include HPbCD, dextran, sorbitol, glycine, mannitol, trehalose and sucrose. An alternative bulking agent is a combination of these excipients resulting in an amorphous structure of the cake. A preferred bulking agent is sucrose.

As is evident to those skilled in the art, the many of the deacetylase inhibitor compounds of the present invention contain asymmetric carbon atoms. It should be understood, therefore, that the individual stereoisomers are contemplated as being included within the scope of this invention.

The therapeutic compound(s) is present in the pharmaceutical compositions of the present invention in a therapeutically effective amount or concentration. Such a therapeutically effective amount or concentration is known to one of ordinary skill in the art as the amount or concentration varies with the therapeutic compound being used and the indication which is being addressed. For example, in accordance with the present invention, the therapeutic compound may be present in an amount by weight of up to about 20% by weight of the pharmaceutical composition, e.g., from about 0.01% by weight. The

therapeutic compound may also be present in an amount from about 0.1-10% by weight of the pharmaceutical composition, e.g., from about 0.1% to about 5% by weight of the pharmaceutical composition.

A therapeutically effective amount of a therapeutic compound is mixed with an chelator/antioxidant, i.e., ETDA disodium; a buffer or buffer component, i.e., lactate buffer or lactic acid respectively; and a bulking agent, i.e., sucrose to form a solution. Calculated on a solution basis, the solution contains the therapeutic compound from 0.01-10% (w/v), e.g., 0.1-5% (w/v). Furthermore, the solution contains, e.g., a concentration of the chelator/antioxidant which is 0-2% (w/v), e.g., 0.01-0.1% (w/v). Furthermore, the solution contains a concentration of the buffer or buffer component from 0.01-10% (w/v), e.g., 0.05-0.5% (w/v). Furthermore, the solution contains, e.g., a concentration of the bulking agent from about 1% to about 50% (w/v), e.g., 5% to about 25%.

Once mixed, the solution is filled into a container that is suitable for lyophilization, e.g., a glass vial. The lyophilization cycle typically includes the following steps: a freezing step, a primary drying step and a secondary drying step.

In the freezing step, the solution is cooled. The temperature and duration of the freezing step is chosen such that all of the ingredients in the composition are completely frozen. For example, a suitable freezing temperature is approximately below -40°C. The water in the formulation becomes crystalline ice. The balance of the formulation in the frozen state may be crystalline, amorphous or a combination thereof.

In the primary drying step, the ice formed during freezing is removed by sublimation at sub-ambient temperatures (although greater than the freezing temperature) under vacuum. For example, the chamber pressure used for sublimation can be from about 40-400 milliTorr and the temperature be between -30°C to -5°C. During the primary drying step, the formulation should be maintained in the solid state having product temperature below the collapse temperature ("T_c") of the formulation. The T_c is the temperature above which the freeze-dried cake loses macroscopic structure and collapses during freeze-drying. For amorphous products the glass transition temperature ("T_g'") or for crystalline products the eutectic temperature ("T_e") are approximately the same as T_c. In addition, the T_g for the maximally freeze concentrated solution ("T_g'") is important to the development of lyophilization cycles because this represents the highest temperature that is safe for the composition for primary drying.

After primary drying, any residual amounts of liquid which could not be removed by sublimation is removed by secondary drying, i.e., desorption. The temperature during secondary drying is near or greater than ambient temperature.

After lyophilization, the pharmaceutical composition becomes a cake. Such a cake should be pharmaceutically acceptable. As used herein, a "pharmaceutically acceptable cake" refers to a non-collapsed solid drug product remaining after lyophilization that has certain desirable characteristics, e.g., pharmaceutically acceptable, long-term stability, a short reconstitution time, an elegant appearance and maintenance of the characteristics of the original solution upon reconstitution. The pharmaceutically acceptable cake can be solid, powder or granular material. The pharmaceutically acceptable cake may also contain up to five percent water by weight of the cake.

It is understood that while the present invention has been described in conjunction with the detailed description thereof that the foregoing description is intended to illustrate and not limit the scope of the invention, which is defined by the scope of the following claims. Other aspects, advantages and modifications are within the scope of the claims.

Example 1 N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof freeze dried formulation

LBH589 lactate	2.5 mg/mL
Sucrose	5%
EDTA	0.05%
Lactate buffer	15 mM, pH 3.7±0.2
2 mL filled in 6 mL vial	

Freeze dried cycle using the above-identified formulation

Target temp (°C)	Soaking time (min)	Ramp rate (°C/min)	Chamber pressure (micron)
-50	360	1	
-40	1080	0.5	125
-30	1080	0.5	125
-20	1440	0.5	125
25	720	0.2	125

66

Stability profile for the above-identified formulation

Batch	Condition	Timepoint	Assay LBH589 (90.0- 110.0)	Related substances RRT						Total degs (≤4.2)	Reconstitutio n time (seconds)	Water Content
				0.08	0.09	0.67	1.22	1.25	1.74			
				OX1		OX2		Hyd				
				(≤0.84)		(≤0.87)		(≤1.4)	(≤0.5)			
TRD0966 -121A2		initial	98.0%				0.05%	0.47%	0.05%	0.56%	15	1.99%
	25/60	1M	97.5%				0.05%	0.49%	0.07%	0.61%	15	1.42%
	40/75	1M	97.3%				0.05%	0.52%	0.16%	0.73%	38	2.10%
	25/60	3M	95.6%				0.05%	0.50%	0.10%	0.65%	12	1.22%
	40/75	3M	97.6%	≤LOQ		≤LOQ	0.05%	0.60%	0.28%	0.93%	13	1.60%
	25/60	6M	96.8%			0.05%	0.05%	0.51%	0.12%	0.73%	15	1.43%
	40/75	6M	97.2%		0.05%	0.05%		0.69%	0.43%	1.22%	15	2.39%

Example 2 N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof freeze dried formulation

LBH589	3 mg/mL
Sucrose	1%
Dextran	4%
Lactate buffer	50 mM
Phosphate buffer	20 mM

Example 3 N-Hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof freeze dried formulation

LBH589 lactate	2.5 mg/ml
HPbCD	20%
Lactate buffer	15 mM

Example 4 Other Freeze Dried Cycles

Target temp (°C)	Soaking time (min)	Ramp rate (°C/min)	Chamber pressure (micron)
-50	360	1	
-40	2160	0.1	50
-30	1440	0.1	50
20	720	0.5	50

3

Freeze Dried cycles using the above-identified formulation

Target temp (°C)	Soaking time (min)	Ramp rate (°C/min)	Chamber pressure (micron)
5	60	1	
-5	30	1	
-50	180	1	
-15	1200	0.1	150
10	360	0.1	150
35	180	0.1	150
5	960	1	150

Freeze Dried cycles using the above-identified formulation

Target temp (°C)	Soaking time (min)	Ramp rate (°C/min)	Chamber pressure (micron)
5	60	1	
-50	180	1	
-31	3000	0.1	55
30	720	1	55

Example 5 N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof freeze dried formulation

LBH589 lactate	1.887 mg/mL
Sucrose	8.5%
Disodium Edetate dihydrate	0.05%
Lactic acid DL	1.351 mg/mL (15mM)
5 mL filled in 10 mL vial	

Freeze dried cycle using the above-identified formulation

Target temp (°C)	Soaking time (min)	Ramp rate (°C/min)	Chamber pressure (microbar)
-40	60	1	
-40	180	-	
-15	25	1	70
-15	600	-	70

68

-21	6	1	70
-21	4560	-	70
30	51	1	not set
30	900	-	not set
20	10	1	not set
20	60	-	not set
20	-	-	800 mbar

6d

What Is Claimed Is:

1. A pharmaceutical composition comprising:
N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof ;
a buffer or buffer component; and
a bulking agent.
2. The composition of Claim 1, further comprising a chelator/antioxidant.
3. The composition of Claim 1, wherein said bulking agent is selected from sucrose, trehalose, dextran and HPβCD.
4. The composition of Claim 2, wherein said chelator/antioxidant is ETDA disodium.
5. The composition of Claim 1, wherein said buffer or buffer component is selected from a lactate buffer or lactic acid, a phosphate buffer or phosphoric acid, and a combination of both.
6. The composition of Claim 1 wherein said composition forms a pharmaceutically acceptable cake after lyophilization.
7. The composition of Claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable salt is a lactate salt.
8. A process of making a pharmaceutically acceptable cake comprising the steps of:
(a) forming a solution comprising N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a chelator/antioxidant, a buffer and a bulking agent; and
(b) lyophilizing said solution to form a pharmaceutically acceptable cake.
9. The process of Claim 8, wherein said bulking agent is selected from sucrose, trehalose, dextran and HPβCD.
10. The process of claim 9, wherein said bulking agent is sucrose.
11. The process of Claim 8, wherein said chelator/antioxidant is ETDA disodium.



12. The process of Claim 8, wherein said buffer or buffer component is selected from a lactate buffer (respectively lactic acid), a phosphate buffer (phosphoric acid respectively) and a combination of both.
13. The process of Claim 12, wherein said buffer is a lactate buffer or wherein the said buffer component is lactic acid.
14. A pharmaceutically acceptable cake comprising:
- (a) N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
 - (b) a chelator/antioxidant, said anti-oxidant comprising from about 0% to about 5% by weight of the cake;
 - (c) a buffer or buffer component, said buffer or buffer component comprising from about 0.1% to about 15% by weight of the cake; and
 - (d) a bulking agent, said bulking agent comprising from about 50% to about 99.9% by weight of the cake.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/076752

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/19 A61K47/02 A61K47/12 A61K47/18 A61K47/26
A61K47/36 A61K47/40 A61K31/4045

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)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, 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	US 2006/292594 A1 (REISMAN DAVID [US]) 28 December 2006 (2006-12-28) page 1, paragraph 5 page 2, paragraph 10 page 8, paragraph 74 page 10, paragraph 90 page 11, paragraph 96 claims 1,8,15,16	1-14
X	WO 2005/009961 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]) 3 February 2005 (2005-02-03) page 39, last paragraph page 44, paragraph 3	1-14

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2008

Date of mailing of the international search report

09/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Gómez Gallardo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/076752

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/270730 A1 (KATOPODIS ANDREAS [CH]) 30 November 2006 (2006-11-30) page 1, paragraph 1 page 7, paragraph 111 page 9, paragraph 137 page 10, paragraph 140-142 page 11 - page 12; example 1	1-14
X	DAVID Z. QIAN ET AL: "Targeting Tumor Angiogenesis with Histone Deacetylase Inhibitors: the Hydroxamic Acid Derivative LBH589" CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 12, no. 2, 2006, pages 634-642, XP002505211 page 635, left-hand column, last paragraph page 641; figure 6	1-14
X	WO 02/22577 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 21 March 2002 (2002-03-21) page 1, paragraph 1 page 17, paragraph 4 page 24, paragraph 3 - page 25, paragraph 2	1-14
A	GILES F ET AL: "A phase I study of intravenous LBH589, a novel cinnamic hydroxamic acid analogue histone deacetylase inhibitor, in patients with refractory hematologic malignancies" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 12, no. 15, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 4628-4635, XP002477183 ISSN: 1078-0432 page 4629, right-hand column, paragraph 3	1-14
A	REVILL P ET AL: "Panobinostat: Histone deacetylase (HDAC) inhibitor, apoptosis inducer, oncolytic" DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 32, no. 4, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 315-322, XP002457526 ISSN: 0377-8282 the whole document	1-14

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/076752

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X, L	WO 2008/086330 A (NOVARTIS AG [CH]) 17 July 2008 (2008-07-17) page 2, line 2 - page 3, line 2 page 15, lines 12-16 page 17, lines 1-16 page 18; example 1 claims 1-15	1-14
P,X	WO 2008/100985 A (NOVARTIS AG [CH]) 21 August 2008 (2008-08-21) page 1, last paragraph - page 2, paragraph 1 page 38, last paragraph - page 39, paragraph 4 page 46; table 2	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/076752

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006292594	A1	28-12-2006	NONE	
WO 2005009961	A	03-02-2005	AR 048741 A1	24-05-2006
			AU 2004259760 A1	03-02-2005
			BR PI0412219 A	22-08-2006
			CA 2532865 A1	03-02-2005
			CN 1856469 A	01-11-2006
			DE 602004010407 T2	16-10-2008
			DK 1663978 T3	07-04-2008
			EP 1663978 A2	07-06-2006
			ES 2297490 T3	01-05-2008
			HR 20060073 A2	30-06-2006
			JP 2006528196 T	14-12-2006
			KR 20060052866 A	19-05-2006
			US 2005038080 A1	17-02-2005
US 2006270730	A1	30-11-2006	NONE	
WO 0222577	A	21-03-2002	AT 376999 T	15-11-2007
			AU 8212901 A	26-03-2002
			AU 2001282129 B2	25-08-2005
			BR 0113669 A	03-06-2003
			CA 2420899 A1	21-03-2002
			CN 1450991 A	22-10-2003
			CZ 20030573 A3	18-06-2003
			DE 60131179 T2	06-03-2008
			DK 1318980 T3	11-02-2008
			EP 1318980 A2	18-06-2003
			ES 2292610 T3	16-03-2008
			HK 1057746 A1	25-04-2008
			HU 0300880 A2	28-08-2003
			JP 4012819 B2	21-11-2007
			JP 2004509105 T	25-03-2004
			MX PA03001832 A	04-06-2003
			NO 20030867 A	25-02-2003
			NZ 524365 A	26-11-2004
			PL 361408 A1	04-10-2004
			RU 2302408 C2	10-07-2007
			SI 1318980 T1	31-08-2008
			SK 2422003 A3	11-09-2003
			TW 286544 B	11-09-2007
WO 2008086330	A	17-07-2008	NONE	
WO 2008100985	A	21-08-2008	NONE	

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS LIOFILIZADAS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones
5 farmacéuticas liofilizadas que comprenden compuestos de
hidroxamato, y al proceso para su fabricación.

Antecedentes de la Invención

La liofilización, o más comúnmente conocida como secado por
congelación, es un proceso que extrae el agua de una solución para
10 formar un sólido granular o polvo. El proceso se lleva a cabo
congelando la solución y extrayendo subsiguientemente cualquier
agua o humedad mediante sublimación al vacío.

Comparándose con otras técnicas de secado, la liofilización
ofrece muchas ventajas. Por ejemplo, se conserva la calidad de la
15 sustancia que se está liofilizando, mientras que se reduce el peso
total de esa sustancia. Adicionalmente, se minimiza la degradación
del compuesto terapéutico en un producto de fármaco, debido a que
el material liofilizado ya no se expone al agua y al aire (en especial
cuando se sella en un frasco que se haya purgado con un gas no
20 reactivo, tal como nitrógeno o argón); por consiguiente, se alarga y
se mejora la vida de anaquel del compuesto terapéutico.
Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas liofilizadas
típicamente no requieren de condiciones particulares, tales como
refrigeración, para su almacenamiento. La liofilización es
25 particularmente útil para desarrollar productos de fármacos

farmacéuticos que se reconstituyan y se administren a un paciente mediante inyección, por ejemplo productos de fármacos parenterales.

De una manera alternativa, la liofilización es útil para desarrollar productos de fármacos orales, en especial fusiones rápidas o formulaciones de disolución instantánea.

Muchos nuevos compuestos terapéuticos, incluyendo los compuestos de hidroxamato, exhiben una pobre solubilidad y estabilidad en agua. Con el fin de hacer que estos ingredientes farmacéuticos activos sean adecuados para su administración, por ejemplo parenteralmente, con frecuencia se agregan excipientes solubilizantes adicionales. Frecuentemente, estos compuestos terapéuticos pobremente solubles en agua se incorporan en los sistemas que contienen agua y un solvente orgánico, denominado como un sistema de co-solvente. Aunque estos sistemas de co-solvente líquidos aumentan la solubilidad, pueden hacer poco para aumentar la estabilidad del compuesto terapéutico. Como resultado, la liofilización puede ser un método preferido para mejorar la estabilidad tanto física como química del compuesto terapéutico.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de hidroxamato; un quelante/antioxidante; un regulador o componente regulador del pH; y un agente de volumen. En una modalidad particular de la presente invención, el quelante/antioxidante comprende menos que, o igual a, el 2 por ciento en peso/volumen (p/v) de la composición. El regulador

o el componente regulador del pH, respectivamente, comprende menos o igual al 10 por ciento en peso/volumen (p/v) de la composición. Adicionalmente, el agente de volumen comprende del 1 al 50 por ciento (peso/volumen) de la composición.

5 En un aspecto de la invención, se describe una torta farmacéuticamente aceptable que resulta de la liofilización de la composición farmacéutica. En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica es una torta farmacéuticamente aceptable que resulta de la liofilización de la solución anteriormente
10 mencionada. Después de que se reconstituye esta torta, se obtiene una vez más una solución; esta solución es aceptable para administración parenteral, por ejemplo, se administra como una dosis de bolo intravenoso (i.v.); o para administración oral, por ejemplo una bebida. La torta farmacéuticamente aceptable misma se puede
15 formar en una forma de dosificación oral sólida, por ejemplo, una tableta de fusión rápida o de disolución instantánea.

 En un aspecto adicional de la presente invención, se da a conocer un proceso para la elaboración de una torta farmacéuticamente aceptable que se puede reconstituir con agua
20 para su administración parenteral. Este proceso comprende los pasos de formar una solución que comprende un compuesto de hidroxamato; un quelante/antioxidante; un regulador del pH; y un agente de volumen; y se liofiliza la solución para formar una torta farmacéuticamente aceptable.



Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que es adecuada para su administración parenteral u oral, que comprende un compuesto terapéutico, es decir, un compuesto de hidroxamato; un quelante/antioxidante; un regulador del pH; y un agente de volumen. La presente invención también se refiere a la torta farmacéuticamente aceptable que resulta del secado por congelación de la composición farmacéutica. La torta farmacéuticamente aceptable se puede administrar oralmente o parenteralmente después de su reconstitución, o se puede tragar oralmente sin reconstitución. En adición a los componentes anteriormente mencionados, la solución también puede contener opcionalmente otros excipientes, tales como ajustadores del pH, estabilizantes, tensoactivos, y otros adyuvantes reconocidos por un experto ordinario en este campo como apropiados para esta composición. Los ejemplos de estos excipientes se describen en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª Edición, Rowe y colaboradores,, Editores, Pharmaceutical Press (2003).

Como se utiliza en la presente, el término "composición farmacéutica" significa una solución que contiene un compuesto terapéutico para administrarse a un mamífero, por ejemplo a un ser humano. Una composición farmacéutica es "farmacéuticamente aceptable", lo cual se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para hacer contacto con los



tejidos de los mamíferos, en especial de los seres humanos, sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y otras complicaciones problemáticas, de una manera conmensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

5 Como se utiliza en la presente, el término "compuesto terapéutico" significa un compuesto de hidroxamato, y el cual es adecuado para su administración a un mamífero, por ejemplo a un ser humano. Estos compuestos terapéuticos se deben administrar en una "cantidad terapéuticamente efectiva".

10 Como se utiliza en la presente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad o concentración que es efectiva para reducir, eliminar, tratar, prevenir, o controlar los síntomas de una enfermedad o condición que afecte a un mamífero. El término "controlar" pretende referirse a todos los procesos en
15 donde pueda haber una ralentización, interrupción, detención, o paro del progreso de las enfermedades y condiciones que afecten al mamífero. Sin embargo, "controlar" no necesariamente indica una eliminación total de todos los síntomas de la enfermedad y condición, y pretende incluir el tratamiento profiláctico.

20 La cantidad terapéuticamente efectiva apropiada es conocida por un experto ordinario en la materia, debido a que la cantidad varía con el compuesto terapéutico que se esté utilizando y con la indicación que se esté resolviendo. Por ejemplo, de acuerdo con la presente invención, el compuesto terapéutico puede estar presente
25 en una cantidad menor o igual al 10 por ciento (peso/volumen).



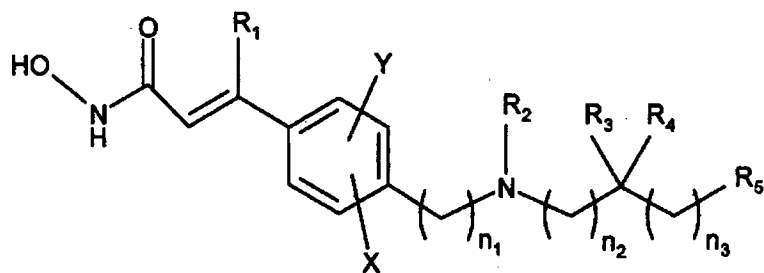
La composición farmacéutica o la torta farmacéuticamente aceptable, como se describe con detalle más adelante, adecuadamente contendrá entre 0.1 miligramos y 100 miligramos del compuesto terapéutico por dosis unitaria, por ejemplo 0.1
5 miligramos, 1 miligramo, 5 miligramos, 10 miligramos, 20 miligramos, 25 miligramos, 50 miligramos, ó 100 miligramos por dosis unitaria.

Como se utiliza en la presente, el término "dosis unitaria" significa una sola dosis que se puede administrar a un sujeto, y que se puede manejar y empacar fácilmente, permaneciendo como una
10 dosis unitaria físicamente y químicamente estable, comprendiendo al compuesto terapéutico.

Los compuestos terapéuticos que son particularmente adecuados para la presente invención son aquéllos que sean pobremente solubles en agua. Como se utiliza en la presente, el
15 término "pobremente soluble en agua" se refiere a que tiene una solubilidad en agua a 20°C de menos del 1 por ciento, por ejemplo del 0.01 por ciento (peso/volumen), es decir, un "fármaco escasamente soluble hasta muy ligeramente soluble", como se describe en Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19^a
20 Edición, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company, Volumen 1, página 195 (1995).

Los compuestos terapéuticos que son particularmente adecuados para la presente invención son los agentes farmacéuticos que tienen la Fórmula (I):

61



(I)

en donde:

R_1 es H, halógeno, o un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta (en especial metilo, etilo, o propilo normal, cuyos sustituyentes de metilo, etilo, y propilo normal están insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes descritos más adelante para los sustituyentes de alquilo);

R_2 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono (de preferencia alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), por ejemplo metilo, etilo, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquil-alquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo (por ejemplo ciclopropil-metilo), arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo bencilo), heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo), $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$, amino-acilo, $\text{HON}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}=\text{C}(\text{R}_1)-$ aril-alquil- y $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes, y son independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, acilo o acil-amino, o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono con el que están enlazados, representan $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, ó $\text{C}=\text{NR}_8$, o

R_2 , junto con el átomo de nitrógeno con el que está enlazado, y R_3 , junto con el átomo de carbono con el que está enlazado, pueden formar un heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, un heteroarilo, un poli-heteroarilo, un poli-heterociclo no aromático, o un anillo de poliheterociclo de arilo y no de arilo mixto;

R_5 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, acilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo), policiclos aromáticos, policiclos no aromáticos, policiclos de arilo y no de arilo mixtos, poli-heteroarilo, poli-heterociclos no aromáticos, y poli-heterociclos de arilo y no de arilo mixtos;

n , n_1 , n_2 , y n_3 son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de 0 a 6; cuando n_1 es de 0 a 6, cada átomo de carbono puede estar opcionalmente e independientemente sustituido con R_3 y/o R_4 ;

X e Y son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como CH_3 y CF_3 , NO_2 , $\text{C}(\text{O})\text{R}_1$, OR_9 , SR_9 , CN , y $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;

R_6 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo (por ejemplo, ciclopropil-metilo), arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo, 2-fenil-etenido), heteroaril-alquilo (por ejemplo piridil-metilo),

OR₁₂, y NR₁₃R₁₄;

R₇ se selecciona a partir de OR₁₅, SR₁₅, S(O)R₁₆, SO₂R₁₇, NR₁₃R₁₄, y NR₁₂SO₂R₆;

5 R₈ se selecciona a partir de H, OR₁₅, NR₁₃R₁₄, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo),

10 R₉ se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo CH₃ y CF₃, C(O)-alquilo, por ejemplo C(O)CH₃, y C(O)CF₃;

R₁₀ y R₁₁ son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y -C(O)-alquilo;

15 R₁₂ se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquil-alquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, policiclo de arilo y de no arilo mixto, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo);

20 R₁₃ y R₁₄ son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo),

25

amino-acilo, o

R_{13} y R_{14} , junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, son heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heteroarilo, poli-heteroarilo, poli-heterociclo no aromático, o poli-heterociclo de arilo y de arilo mixto;

R_{15} se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, y $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} se selecciona a partir de alquilo, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, poli-heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, y $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, policiclos aromáticos, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, poliheteroarilo, y $NR_{13}R_{14}$;

m es un entero seleccionado a partir de 0 a 6; y

Z se selecciona a partir de O, NR_{13} , S, y S(O),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se apropiado, insustituido significa que no hay sustituyente alguno, o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

Los sustituyentes de halógeno se seleccionan a partir de flúor, cloro, bromo, y yodo, de preferencia flúor o cloro.

Los sustituyentes de alquilo incluyen alquilo de 1 a 6 átomos



de carbono de cadena recta y ramificada, a menos que se informe de otra manera. Los ejemplos de los sustituyentes de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta y ramificada adecuados incluyen metilo, etilo, propilo normal, 2-propilo, butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, y similares. A menos que se observe de otra manera, los sustituyentes de alquilo incluye tanto grupos alquilo insustituídos como grupos alquilo que están sustituidos por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo insaturación (es decir, hay uno o más dobles o triples enlaces de C-C), acilo, cicloalquilo, halógeno, oxialquilo, alquil-amino, amino-alquilo, acil-amino, y OR₁₅, por ejemplo alcoxilo. Los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo incluyen halógeno, hidroxilo, alcoxilo, oxialquilo, alquil-amino, y amino-alquilo.

Los sustituyentes de cicloalquilo incluyen los grupos cicloalquilo de 3 a 9 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares, a menos que se especifique de otra manera. A menos que se observe de otra manera, los sustituyentes de cicloalquilo incluyen tanto los grupos cicloalquilo insustituídos como los grupos cicloalquilo que están sustituidos por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, amino-alquilo, oxialquilo, alquil-amino, y OR₁₅, tal como alcoxilo. Los sustituyentes preferidos para los grupos cicloalquilo incluyen halógeno, hidroxilo, alcoxilo, oxialquilo, alquil-amino, y amino-alquilo.

gb

La discusión anterior de los sustituyentes de alquilo y cicloalquilo también se aplica a las porciones de alquilo de otros sustituyentes, tales como, sin limitación, los sustituyentes de alcóxilo, alquil-aminas, alquil-cetonas, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, alquil-sulfonilo, y alquil-éster, y similares.

Los sustituyentes de heterocicloalquilo incluyen anillos alifáticos de 3 a 9 miembros, tales como anillos alifáticos de 4 a 7 miembros, que contienen de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, azufre, y oxígeno. Los ejemplos de los sustituyentes de heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidro-tiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidro-piranilo, morfilino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, y 1,4-oxatiapano. A menos que se observe de otra manera, los anillos están insustituídos o sustituidos sobre los átomos de carbono por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo), halógeno, amino, alquil-amino, y OR_{15} , por ejemplo, alcóxilo. A menos que se observe de otra manera, los heteroátomos de nitrógeno están insustituídos o sustituidos por H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo), acilo, amino-acilo, alquil-sulfonilo, y aril-sulfonilo.

Los sustituyentes de cicloalquil-alquilo incluyen los compuestos de la Fórmula $-(CH_2)_m$ -cicloalquilo, en donde n_5 es un número de 1 a

6. Los sustituyentes de cicloalquil-alquilo adecuados incluyen ciclopentil-metilo, ciclopentil-etilo, ciclohexil-metilo, y similares. Estos sustituyentes están insustituídos o sustituidos en la porción de alquilo o en la porción de cicloalquilo por un sustituyente adecuado, incluyendo aquéllos enlistados anteriormente para alquilo y cicloalquilo.

Los sustituyentes de arilo incluyen fenilo insustituído y fenilo sustituido por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo (por ejemplo, ciclopropil-metilo), O(CO)-alquilo, oxialquilo, halógeno, nitro, amino, alquil-amino, amino-alquilo, alquil-cetonas, nitrilo, carboxi-alquilo, alquil-sulfonilo, amino-sulfonilo, aril-sulfonilo, y OR₁₅, tal como alcoxilo. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropil-metilo), alcoxilo, oxialquilo, halógeno, nitro, amino, alquil-amino, amino-alquilo, alquil-cetonas, nitrilo, carboxi-alquilo, alquil-sulfonilo, aril-sulfonilo, y amino-sulfonilo. Los ejemplos de los grupos arilo adecuados incluyen alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, trifluorometil-fenilo, metoxi-fenilo, hidroxietil-fenilo, dimetil-amino-fenilo, amino-propil-fenilo, carbetoxi-fenilo, metan-sulfonil-fenilo, y tolil-sulfonil-fenilo.

Los policiclos aromáticos incluyen naftilo, y naftilo sustituido por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo (por ejemplo, ciclopropil-metilo), oxialquilo, halógeno, nitro, amino, alquil-amino, amino-

alquilo, alquil-cetonas, nitrilo, carboxi-alquilo, alquil-sulfonilo, aril-sulfonilo, amino-sulfonilo, y OR_{15} , tal como alcoxilo.

Los sustituyentes de heteroarilo incluyen los compuestos con un anillo aromático de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados a partir de N, O, y S. Los sustituyentes de heteroarilo típicos incluyen furilo, tienilo, pirrol, pirazol, triazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolilo, pirazina, y similares. A menos que se observe de otra manera, los sustituyentes de heteroarilo están insustituídos o sustituidos sobre un átomo de carbono por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo, los sustituyentes de alquilo identificados anteriormente, y otro sustituyente de heteroarilo. Los átomos de nitrógeno están insustituídos o sustituidos, por ejemplo por R_{13} ; y los sustituyentes de N especialmente útiles incluyen H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, amino-acilo, y sulfonilo.

Los sustituyentes de aril-alquilo incluyen los grupos de las fórmulas $-(CH_2)_{n5}$ -arilo, $-(CH_2)_{n5-1}-(CH$ -aril)- $(CH_2)_{n5}$ -arilo, ó $-(CH_2)_{n5-1}CH$ -(aril)-(arilo), en donde arilo y $n5$ son como se definen anteriormente. Estos sustituyentes de aril-alquilo incluyen bencilo, 2-fenil-etilo, 1-fenil-etilo, tolil-3-propilo, 2-fenil-propilo, difenil-metilo, 2-difenil-etilo, 5,5-dimetil-3-fenil-pentilo, y similares. Los sustituyentes de aril-alquilo están insustituídos o sustituidos en la fracción de alquilo o en la fracción de arilo, o en ambas, como se describe anteriormente para los sustituyentes de alquilo y arilo.

Los sustituyentes de heteroaril-alquilo incluyen los grupos de la fórmula $-(CH_2)_{n5}$ -heteroarilo, en donde heteroarilo y $n5$ son como se definen anteriormente, y el grupo de puente está enlazado con un átomo de carbono o con un átomo de nitrógeno de la porción de heteroarilo, tal como 2-, 3-, ó 4-piridil-metilo, imidazolil-metilo, quinolil-etilo, y pirrolil-butilo. Los sustituyentes de heteroarilo están insustituídos o sustituidos como se discute anteriormente para los sustituyentes de heteroarilo y alquilo.

Los sustituyentes de amino-acilo incluyen los grupos de la fórmula $-C(O)-(CH_2)_n-C(H)(NR_{13}R_{14})-(CH_2)_n-R_5$, en donde n , R_{13} , R_{14} , y R_5 son como se describen anteriormente. Los sustituyentes de amino-acilo adecuados incluyen los aminoácidos naturales y no naturales, tales como glicinilo, D-triptofanilo, L-lisinilo, D- ó L-homoserinilo, acilo 4-amino-butírico, $\pm$ -3-amin-4-hexenoílo.

Los sustituyentes de policiclo no aromático incluyen los sistemas de anillos fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser de 4 a 9 miembros, y cada anillo puede contener 0, 1, o más dobles y/o triples enlaces. Los ejemplos adecuados de los policiclos no aromáticos incluyen decalina, octahidroindeno, perhidro-benzo-ciclohepteno, perhidrobenzo-[f]-azuleno. Estos sustituyentes están insustituídos o sustituidos como se describe anteriormente para los grupos cicloalquilo.

Los sustituyentes de policiclos de arilo y no de arilo mixtos incluyen sistemas de anillos fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser de 4 a 9 miembros, y cuando menos un

anillo es aromático. Los ejemplos adecuados de los policiclos de arilo y no de arilo mixtos incluyen metilendioxi-fenilo, bis-metilendioxi-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, dibenzosuberano, dihidroantraceno, 9H-fluoreno. Estos sustituyentes están
5 insustituídos o sustituidos por nitro, o como se describe anteriormente para los grupos cicloalquilo.

Los sustituyentes de poli-heteroarilo incluyen los sistemas de anillos fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser independientemente de 5 ó 6 miembros, y puede contener uno o
10 más heteroátomos, por ejemplo 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos, seleccionados a partir de N, O, ó S, de tal manera que el sistema de anillos fusionados es aromático. Los ejemplos adecuados de los sistemas de anillos de poli-heteroarilo incluyen quinolina, isoquinolina, pirido-pirazina, pirrolo-piridina, furopiridina, indol,
15 benzofurano, benzotiofurano, benzindol, benzoxazol, pirrolo-quinolina, y similares. A menos que se observe de otra manera, los sustituyentes de poli-heteroarilo están insustituídos o sustituidos sobre un átomo de carbono por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo, los sustituyentes de alquilo identificados
20 anteriormente, y un sustituyente de la fórmula $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$. Los átomos de nitrógeno están insustituídos o sustituidos, por ejemplo por R_{13} ; los sustituyentes de N especialmente útiles incluyen H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, amino-acilo, y sulfonilo.

25 Los sustituyentes poli-heterocíclicos no aromáticos incluyen

91
sistemas de anillos fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser de 4 a 9 miembros, puede contener uno o más heteroátomos, por ejemplo 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos, seleccionados a partir de N, O, ó S, y puede contener cero o uno o más dobles o triples enlaces de C-C. Los ejemplos adecuados de los poli-heterociclos no aromáticos incluyen hexitol, cis-perhidro-ciclohepta-[b]-piridilo, decahidro-benzo-[f]-[1,4]-oxazepinilo, 2,8-dioxa-biciclo-[3.3.0]-octano, hexahidro-tieno-[3,2-b]-tiofeno, perhidro-pirrol-[3,2-b]-pirrol, perhidro-naftiridina, perhidro-1H-diciclopenta-[b,e]-pirano. A menos que se observe de otra manera, los sustituyentes poli-heterocíclicos no aromáticos están insustituídos o sustituidos sobre un átomo de carbono por uno o más sustituyentes, incluyendo alquilo y los sustituyentes de alquilo identificados anteriormente. Los átomos de nitrógeno están insustituídos o sustituidos, por ejemplo por R₁₃; los sustituyentes de N especialmente útiles incluyen H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, amino-acilo, y sulfonilo.

Los sustituyentes de poli-heterociclos de arilo y no de arilo mixtos incluyen sistemas de anillos fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser de 4 a 9 miembros, puede contener uno o más heteroátomos seleccionados a partir de O, N, ó S, y cuando menos uno de los anillos debe ser aromático. Los ejemplos adecuados de los poli-heterociclos de arilo y no de arilo mixtos incluyen 2,3-dihidro-indol, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, 5,11-dihidro-10H-dibenz-[b,e]-[1,4]-diazepina, 5H-dibenzo-[b,e]-[1,4]-diazepina, 1,2-dihidro-pirrol-[3,4-b]-[1,5]-benzo-diazepina, 1,5-dihidro-pirido-

[2,3-b]-[1,4]-diazepin-4-ona, 1,2,3,4,6,11-hexahidro-benzo-[b]-pirido-
 [2,3-e]-[1,4]-diazepin-5-ona. A menos que se observe de otra
 manera, los sustituyentes poli-heterocíclicos de arilo y no de arilo
 mixtos están insustituídos o sustituidos sobre un átomo de carbono
 5 por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo -N-OH, =N-OH,
 alquilo, y los sustituyentes de alquilo identificados anteriormente.
 Los átomos de nitrógeno están insustituídos o sustituidos, por
 ejemplo por R_{13} ; los sustituyentes de N especialmente útiles incluyen
 H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, amino-acilo, y sulfonilo.

10 Los sustituyentes de amino incluyen aminas primarias,
 secundarias y terciarias, y en forma de sal, las aminas cuaternarias.
 Los ejemplos de los sustituyentes de amino incluyen mono- y di-
 alquil-amino, mono- y di-aril-amino, mono- y di-aril-alquil-amino, aril-
 aril-alquil-amino, alquil-aril-amino, alquil-aril-alquil-amino, y
 15 similares.

Los sustituyentes de sulfonilo incluyen alquil-sulfonilo y aril-
 sulfonilo, por ejemplo metan-sulfonilo, bencen-sulfonilo, tosilo, y
 similares.

Los sustituyentes de acilo incluyen los grupos de las Fórmulas
 20 -C(O)-W, -OC(O)-W, -C(O)-O-W, y -C(O)NR₁₃R₁₄, en donde W es R₁₆,
 H, o cicloalquil-alquilo.

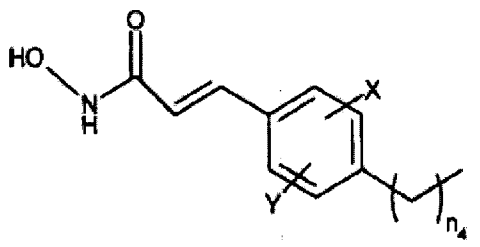
Los sustituyentes de acil-amino incluyen los grupos de las
 Fórmulas -N(R₁₂)C(O)-W, N(R₁₂)C(O)-O-W, y -N(R₁₂)C(O)-NHOH, y
 R₁₂ y W son como se definen anteriormente.

25 El sustituyente de R₂, HON-C(O)-CH=C(R₁)-aril-alquil- es un

a3

grupo de la Fórmula:

5



en donde:

n_4 es de 0 a 3; y

X e Y son como se definen anteriormente.

10

Las preferencias para cada uno de los sustituyentes incluyen las siguientes:

R_1 es H, halógeno, o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta;

15

R_2 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, amino-acilo, y $-(CH_2)_n R_7$;

20

R_3 y R_4 son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de carbono con el que están enlazados, representan $C=O$, $C=S$, ó $C=NR_8$;

25

R_5 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo

de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, un policiclo aromático, un policiclo no aromático, un policiclo de arilo y no de arilo mixto, poli-heteroarilo, un poli-heterociclo no aromático, y un poli-heterociclo de arilo y no de arilo mixto;

5 n , n_1 , n_2 , y n_3 son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de 0 a 6; cuando n_1 es de 1 a 6, cada átomo de carbono está insustituido o independientemente sustituido con R_3 y/o R_4 ;

10 X e Y son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CF_3 , NO_2 , $C(O)R_1$, OR_9 , SR_9 , CN , y $NR_{10}R_{11}$;

15 R_6 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, hetero-cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, OR_{12} , y $NR_{13}R_{14}$;

R_7 se selecciona a partir de OR_{15} , SR_{15} , $S(O)R_{16}$, SO_2R_{17} , $NR_{13}R_{14}$, y $NR_{12}SO_2R_6$;

20 R_8 se selecciona a partir de H, OR_{15} , $NR_{13}R_{14}$, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, y heteroaril-alquilo;

R_9 se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y $C(O)$ -alquilo;

25 R_{10} y R_{11} son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 4 átomos de

AS

carbono, y $-C(O)$ -alquilo;

5 R_{12} se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, y heteroaril-alquilo;

10 R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, y amino-acilo;

R_{15} se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, y $(CH_2)_mZR_{12}$;

15 R_{16} se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, y $(CH_2)_mZR_{12}$;

20 R_{17} se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, y $NR_{13}R_{14}$;

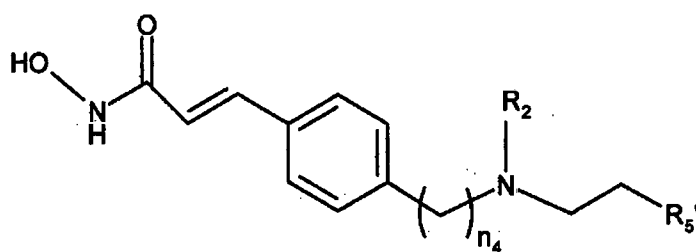
m es un entero seleccionado a partir de 0 a 6; y

Z se selecciona a partir de O, NR_{13} , S, $S(O)$.

25 Los compuestos útiles de la Fórmula (I) incluyen aquéllos en

donde cada uno de R_1 , X , Y , R_3 , y R_4 es H, incluyendo aquéllos en donde uno de n_2 y n_3 es 0, y el otro es 1, en especial aquéllos en donde R_2 es H, ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Un género adecuado de compuestos de hidroxamato, es el de aquéllos de la Fórmula (Ia):



(Ia)

en donde:

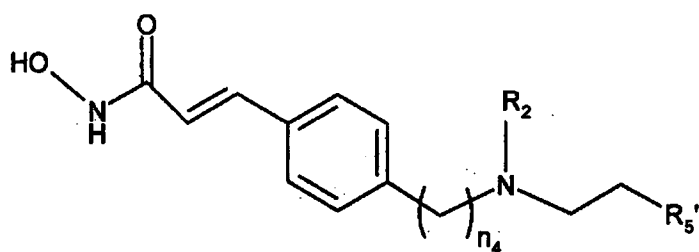
n_4 es de 0 a 3;

R_2 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, amino-acilo, y $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$;

R_5' es heteroarilo, heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo), policiclos aromáticos, policiclos no aromáticos, policiclos de arilo y no de arilo mixtos, poli-heteroarilo, o poli-heterociclos de arilo y no de arilo mixtos,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro género adecuado de compuestos de hidroxamato, es el de aquéllos de la Fórmula (Ia):



5

en donde:

n_4 es de 0 a 3;

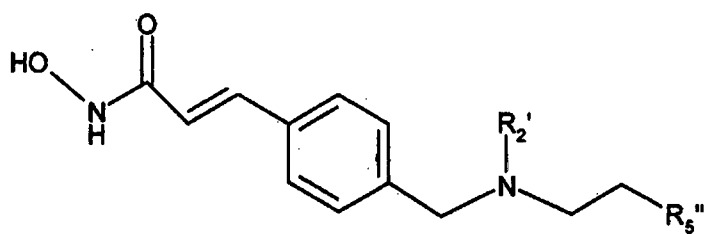
R_2 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, amino-acilo, y $-(CH_2)_n R_7$;

R_5' es arilo, aril-alquilo, policiclos aromáticos, policiclos no aromáticos, y policiclos de arilo y no de arilo mixtos; en especial arilo, tal como p-fluoro-fenilo, p-cloro-fenilo, p-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, tal como p-metoxi-fenilo, y p-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo; y aril-alquilo, tal como bencilo, *orto*-, *meta*-, ó *para*-fluoro-bencilo, *orto*-, *meta*-, ó *para*-cloro-bencilo, *orto*-, *meta*-, ó *para*-mono, di-, ó tri-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-bencilo, tal como *orto*-, *meta*-, ó *para*-metoxi-bencilo, m,p-dietoxi-bencilo, o,m,p-tri-metoxi-bencilo, y *orto*-, *meta*-, ó *para*-mono-, di-, ó tri-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-fenilo, tal como p-metilo, m,m-dietil-fenilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro género interesante, es el de los compuestos de la Fórmula

(Ib):



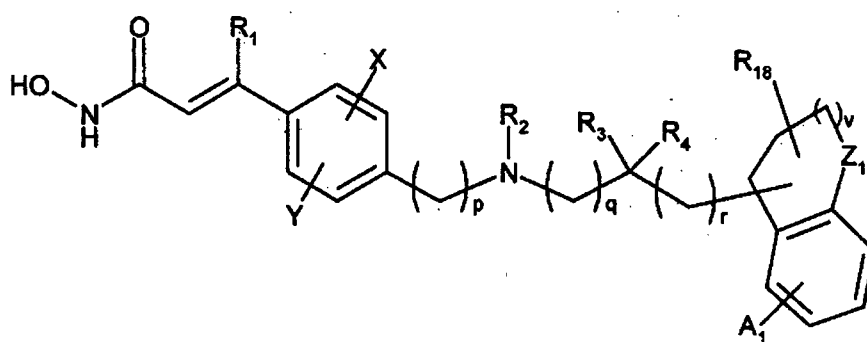
(Ib)

en donde:

R_2' se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo (por ejemplo, ciclopropil-metilo), $-(CH_2)_{2-4}-OR_{21}$, en donde R_{21} es H, metilo, etilo, propilo, e isopropilo, y

R_5'' es 1H-indol-3-ilo, benzofuran-3-ilo, o quinolin-3-ilo insustituídos, o 1H-indol-3-ilo sustituido, tal como 5-fluoro-1H-indol-3-ilo, o 5-metoxi-1H-indol-3-ilo, benzofuran-3-ilo, o quinolin-3-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro género interesante de compuestos de hidroxamato, es el de los compuestos de la Fórmula (Ic):



(Ic)

25 en donde:

el anillo que contiene Z_1 es aromático o no aromático, cuyos anillos no aromáticos están saturados o insaturados;

Z_1 es O, S, ó N- R_{20} ;

R_{18} es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (metilo, etilo, terbutilo), cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, por ejemplo fenilo insustituido, o fenilo sustituido por 4-OCH₃ ó 4-CF₃, o heteroarilo, tal como 2-furanilo, 2-tiofenilo, o 2-, 3-, ó 4-piridilo;

R_{20} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 9 átomos de carbono (por ejemplo ciclopropil-metilo), arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo), acilo (acetilo, propionilo, benzoílo), o sulfonilo (metan-sulfonilo, etan-sulfonilo, bencen-sulfonilo, toluen-sulfonilo);

A_1 es 1, 2, ó 3 sustituyentes, los cuales son independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -OR₁₉, halógeno, alquil-amino, amino-alquilo, halógeno, o heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo),

R_{19} se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo), y $-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$;

R_2 se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo, arilo, heteroarilo,

aril-alquilo, heteroaril-alquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, amino-acilo, y $-(CH_2)_n R_7$;

v es 0, 1, ó 2;

p es de 0 a 3; y

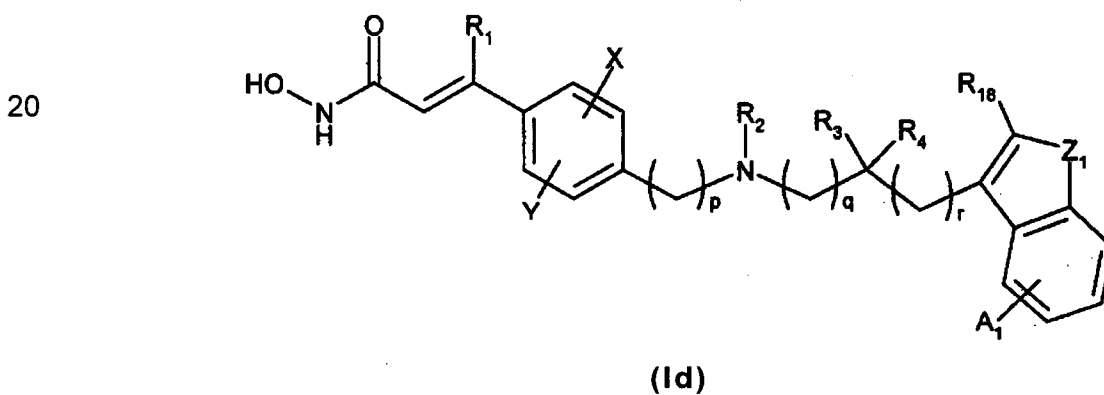
5 q es de 1 a 5, y r es 0, o

q es 0, y r es de 1 a 5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los otros sustituyentes variables son como se definen anteriormente.

Los compuestos especialmente útiles de la Fórmula (Ic) son
10 aquéllos en donde R_2 es H, o $-(CH_2)_p CH_2 OH$, en donde p es de 1 a 3, en especial aquéllos en donde R_1 es H, tales como aquéllos en donde R_1 es H, y X e Y son cada uno H, y en donde q es de 1 a 3 y r es 0, o en donde q es 0 y r es de 1 a 3, en especial aquéllos en donde Z_1 es N- R_{20} . Entre estos compuestos, R_2 es de preferencia H ó
15 $-CH_2-CH_2-OH$, y la suma de q y r es de preferencia 1.

Otro género interesante de compuestos de hidroxamato es el de los compuestos de la Fórmula (Id):



25 en donde:

Z_1 es O, S, ó N- R_{20} ,

R_{18} es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (metilo, etilo, butilo terciario), cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, por ejemplo fenilo insustituído, o fenilo sustituido por 4-OCH₃, o 4-CF₃, o heteroarilo;

R_{20} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropil-metilo), arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo), acilo (acetilo, propionilo, benzoílo), o sulfonilo (metan-sulfonilo, etan-sulfonilo, bencen-sulfonilo, toluen-sulfonilo);

A_1 es 1, 2, ó 3 sustituyentes, los cuales son independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -OR₁₉, o halógeno,

R_{19} se selecciona a partir de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, aril-alquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroaril-alquilo (por ejemplo, piridil-metilo);

p es de 0 a 3; y

q es de 1 a 5 y r es 0, o

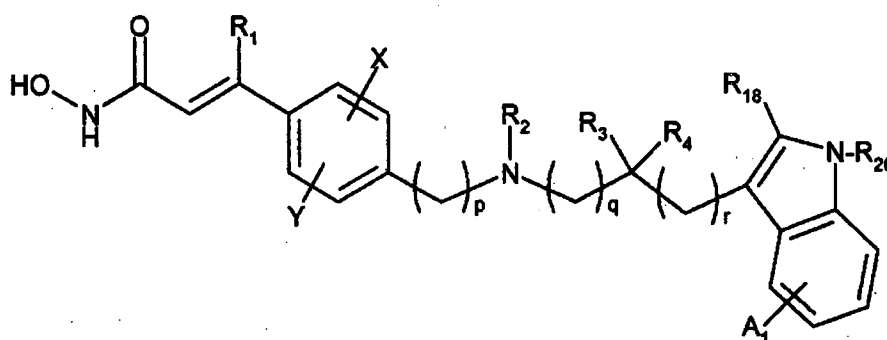
q es 0, y r es de 1 a 5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los otros sustituyentes variables son como se definen anteriormente.

Los compuestos especialmente útiles de la Fórmula (Id) son aquéllos en donde R_2 es H, o -(CH₂)_pCH₂OH, en donde p es de 1 a 3,

en especial aquéllos en donde R_1 es H, tales como aquéllos en donde R_1 es H, y X e Y son cada uno H, y en donde q es de 1 a 3 y r es 0, o en donde q es 0 y r es de 1 a 3. Entre estos compuestos, R_2 es de preferencia H ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, y la suma de q y r es de preferencia 1.

La presente invención se refiere además a los compuestos de la Fórmula (Ie):



(Ie)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los sustituyentes variables son como se definen anteriormente.

Los compuestos especialmente útiles de la Fórmula (Ie) son aquéllos en donde R_{18} es H, flúor, cloro, bromo, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilo insustituido, fenilo sustituido en la posición *para*, o un anillo de heteroarilo (por ejemplo, piridilo).

Otro grupo de compuestos útiles de la Fórmula (Ie), es el de aquéllos en donde R_{12} es H, o $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$, en donde p es de 1 a 3, en especial aquéllos en donde R_1 es H, tales como aquéllos en donde R_1 es H, y X e Y son cada uno H, y en donde q es de 1 a 3 y r

es 0, o en donde q es 0 y r es de 1 a 3. Entre estos compuestos, R_2 es de preferencia H ó $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, y la suma de q y r es de preferencia 1.

Otro grupo de compuestos útiles de la Fórmula (Ie) es el de aquéllos en donde R_{18} es H, metilo, etilo, butilo terciario, trifluorometilo, ciclohexilo, fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo, 2-furanilo, 2-tiofenilo, ó 2-, 3-, ó 4-piridilo, en donde los sustituyentes de 2-furanilo, 2-tiofenilo, y 2-, 3-, ó 4-piridilo están insustituídos o sustituidos como se describe anteriormente para los anillos de heteroarilo; R_2 es H, ó $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$, en donde q es de 1 a 3; en especial aquéllos en donde R_1 es H, y X e Y son cada uno H, y en donde q es de 1 a 3 y r es 0, o en donde q es 0 y r es de 1 a 3. Entre estos compuestos, R_2 es de preferencia H o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, y la suma de q y r es de preferencia 1.

Los compuestos de la Fórmula (Ie), en donde R_{20} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en especial H, son miembros importantes de cada uno de los subgéneros de compuestos de la Fórmula (Ie) descritos anteriormente.

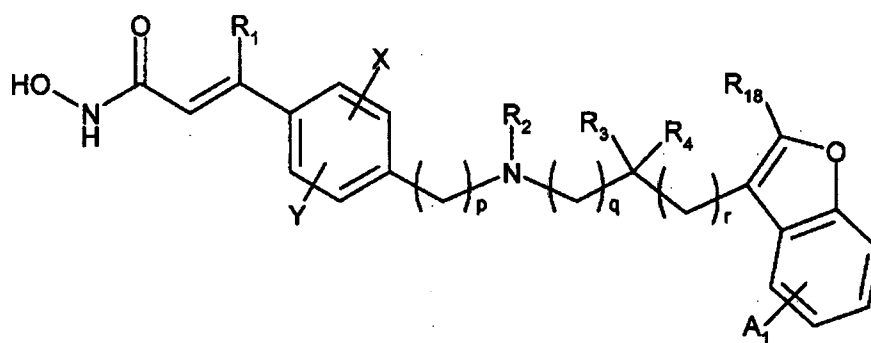
Los compuestos importantes de la Fórmula (Ie) son N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

La presente invención se refiere además a los compuestos de

104

la Fórmula (If):

5



(If)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los
10 sustituyentes variables son como se definen anteriormente.

Los compuestos útiles de la Fórmula (If) son aquéllos en donde
 R_2 es H, ó $-(CH_2)_pCH_2OH$, en donde p es de 1 a 3, en especial
aquéllos en donde R_1 es H; tales como aquéllos en donde R_1 es H, y
 X e Y son cada uno H, y en donde q es de 1 a 3 y r es 0, o en donde
15 q es 0 y r es de 1 a 3. Entre estos compuestos, R_2 es de preferencia
H o $-CH_2-CH_2-OH$, y la suma de q y r es de preferencia 1.

N-hidroxi-3-[4-[[[2-(benzofur-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-
propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los compuestos descritos anteriormente con frecuencia se
20 utilizan en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Las
sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado,
las sales de adición de base y las sales de adición de ácido
farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales de metales,
tales como las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, las sales
25 de amonio, las sales de adición de amina orgánica y las sales de

✓

adición de aminoácido, y las sales de sulfonato. Las sales de adición de ácido incluyen las sales de adición de ácido inorgánico, tales como el clorhidrato, sulfato y fosfato, y las sales de adición de ácido orgánico, tales como alquil-sulfonato, aril-sulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Los ejemplos de las sales de metales son las sales de metales alcalinos, tales como la sal de litio, la sal de sodio, y la sal de potasio, las sales de metales alcalinotérreos, tales como la sal de magnesio y la sal de calcio, la sal de aluminio, y la sal de zinc. Los ejemplos de las sales de amonio son la sal de amonio y la sal de tetrametil-amonio. Los ejemplos de las sales de adición de amina orgánica son las sales con morfolina y piperidina. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácido son las sales con glicina, fenil-alanina, ácido glutámico, y lisina. Las sales de sulfonato incluyen las sales de mesilato, tosilato, y del ácido bencen-sulfónico.

Un compuesto terapéutico preferido de la presente invención es la N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de preferencia la sal de lactato.

Los ejemplos no limitantes de los reguladores del pH utilizados en la presente invención incluyen reguladores de lactato, fosfato, citrato, acetato, tartrato, y de ácido clorhídrico. Un regulador del pH preferido es un regulador de lactato. Los ejemplos no limitantes de los componentes reguladores del pH respectivos utilizados en la presente invención incluyen ácido láctico, ácido fosfórico, ácido

cítrico, ácido acético, ácido tartárico, y ácido clorhídrico. Un componente regulador del pH preferido es un ácido láctico.

Los ejemplos no limitantes de un agente de volumen incluyen HPbCD, dextrano, sorbitol, glicina, manitol, trehalosa, y sacarosa. Un agente de volumen alternativo es una combinación de estos excipientes que dé como resultado una estructura amorfa de la torta. Un agente de volumen preferido es sacarosa.

Como es evidente para los expertos en este campo, los muchos compuestos inhibidores de desacetilasa de la presente invención contienen átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, se debe entender que se contempla que los estereoisómeros individuales se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos terapéuticos están presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención en una cantidad o concentración terapéuticamente efectiva. Esta cantidad o concentración terapéuticamente efectiva es conocida para un experto ordinario en la materia, debido a que la cantidad o concentración varía con el compuesto terapéutico que se esté utilizando, y con la indicación que se esté resolviendo. Por ejemplo, de acuerdo con la presente invención, el compuesto terapéutico puede estar presente en una cantidad en peso de hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica, por ejemplo aproximadamente el 0.01 por ciento en peso. El compuesto terapéutico también puede estar presente en una cantidad de aproximadamente el 0.1 al 10 por ciento en peso de la composición

farmacéutica, por ejemplo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico se mezcla con un quelante/antioxidante, es decir, EDTA disódica; un regulador del pH o un componente regulador del pH, es decir, un regulador de lactato, o ácido láctico, respectivamente; y un agente de volumen, es decir, sacarosa, para formar una solución. Calculándose sobre una base de solución, la solución contiene al compuesto terapéutico en del 0.01 al 10 por ciento (peso/volumen), por ejemplo en del 0.1 al 5 por ciento (peso/volumen). Adicionalmente, la solución contiene, por ejemplo, una concentración del quelante/antioxidante que es del 0 al 2 por ciento (peso/volumen), por ejemplo del 0.01 al 0.1 por ciento (peso/volumen). Además, la solución contiene una concentración del regulador del pH o del componente regulador del pH del 0.01 al 10 por ciento (peso/volumen), por ejemplo del 0.05 al 0.5 por ciento (peso/volumen). Adicionalmente, la solución contiene, por ejemplo, una concentración del agente de volumen de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento (peso/volumen), por ejemplo del 5 por ciento a aproximadamente el 25 por ciento.

Una vez mezclada, la solución se rellena en un recipiente que sea adecuado para la liofilización, por ejemplo un frasco de vidrio. El ciclo de liofilización típicamente incluye los siguientes pasos: un paso de congelación, un paso de secado primario, y un paso de

VOS

secado secundario.

En el paso de congelación, la solución se enfría. La temperatura y duración del paso de congelación se seleccionan de tal manera que todos los ingredientes de la composición queden
5 completamente congelados. Por ejemplo, una temperatura de congelación adecuada es de aproximadamente menos de -40°C . El agua en la formulación llega a ser hielo cristalino. El resto de la formulación en el estado congelado puede ser cristalino, amorfo, o una combinación de los mismos.

10 En el paso de secado primario, el hielo formado durante la congelación se remueve mediante sublimación a temperaturas sub-ambientales (aunque mayores que la temperatura de congelación), al vacío. Por ejemplo, la presión de la cámara utilizada para la sublimación puede ser de aproximadamente 40 a 400 mili-Torr, y la
15 temperatura de entre -30°C y -5°C . Durante el paso de secado primario, la formulación se debe mantener en el estado sólido que tenga una temperatura del producto debajo de la temperatura de colapso (" T_c ") de la formulación. La T_c es la temperatura arriba de la cual la torta secada por congelación pierde su estructura
20 macroscópica y se colapsa durante el secado por congelación. Para los productos amorfos, la temperatura de transición de cristal (" T_g "), o para los productos cristalinos, la temperatura eutéctica (" T_e "), son aproximadamente iguales a la T_c . En adición, la T_g para la solución máximamente concentrada por congelación (" T'_g ") es importante para
25 el desarrollo de los ciclos de liofilización, debido a que ésta

representa la temperatura más alta que es segura para la composición, para el secado primario.

Después del secado primario, cualesquiera cantidades residuales de líquido que no se pudieron remover mediante la sublimación, se remueven mediante el secado secundario, es decir, desorción. La temperatura durante el secado secundario es casi o mayor que la temperatura ambiente.

Después de la liofilización, la composición farmacéutica llega a ser una torta. Esta torta debe ser farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en la presente, una "torta farmacéuticamente aceptable" se refiere a un producto de fármaco sólido no colapsado que queda después de la liofilización, que tiene ciertas características deseables, por ejemplo es farmacéuticamente aceptable, tiene estabilidad a largo plazo, un tiempo de reconstitución corto, una apariencia elegante, y el mantenimiento de las características de la solución original después de la reconstitución. La torta farmacéuticamente aceptable puede ser un material sólido, en polvo, o granular. La torta farmacéuticamente aceptable también puede contener hasta el 5 por ciento de agua en peso de la torta.

Se entiende que, aunque la presente invención se ha descrito en conjunto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, el cual es definido por el alcance de las siguientes reivindicaciones. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones, están dentro del alcance

110

de las reivindicaciones.

Ejemplo 1 **N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma - Formulación secada por congelación.**

- LBH589 lactato 2.5 miligramos/mililitro.
- Sacarosa 5 por ciento.
- EDTA 0.05 por ciento.
- Regulador de lactato 15 mM, pH de 3.7 ± 0.2.
- 2 mililitros llenados en un frasco de 6 mililitros.

Ciclo de secado por congelación utilizando la formulación anteriormente identificada.

Temperatura Objetivo (°C)	Tiempo de Remojo (min)	Velocidad de Rampa (°C/min)	Presión de la Cámara (micras)
-50	360	1	
-40	1080	0.5	125
-30	1080	0.5	125
-20	1440	0.5	125
25	720	0.2	125

111

Perfil de estabilidad para la formulación anteriormente identificada.

5

10

15

20

Lote	Con- dición	Punto del tiem- po	Ensayo LBH589 (90.0- 110.0)	Sustancias relacionadas - RRT						Gra- dos tota- les	Tiempo de reconsti- tución (segun- dos)	Conte- nido de agua
				0.08	0.09	0.67	1.22	1.25	1.74			
				OX1		OX2		Hid				
				(≤0.84)		(≤0.87)		(≤1.4)	(≤0.5)			
TRD0968 +121A2		Inicial	98.0%				0.05%	0.47%	0.05%	0.56%	15	1.98%
	25/60	1M	97.5%				0.05%	0.49%	0.07%	0.61	15	1.42%
	40/75	1M	97.3%				0.05%	0.52%	0.16%	0.73%	38	2.10%
	25/60	3M	95.6%				0.05%	0.50%	0.10%	0.65%	12	1.22%
	40/75	3M	≤LOQ	≤LOQ		≤LOQ	0.05%	0.60%	0.28%	0.93%	13	1.60%
	25/60	6M	96.8%			0.05%	0.05%	0.51%	0.12%	0.73%	15	1.43%
	40/75	6M	97.2%		0.05%	0.05%		0.69%	0.43%	1.22%	15	2.39%

Ejemplo 2 N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma - Formulación secada por congelación.

25

LBH589 3 miligramos/mililitro.

112

Sacarosa	1 por ciento.
Dextrano	4 por ciento.
Regulador de lactato	50 mM.
Regulador de fosfato	20 mM.

5

Ejemplo 3 **N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma - Formulación secada por congelación.**

10	LBH589 lactato	2.5 miligramos/mililitro.
	HPbCD	20 por ciento.
	Regulador de lactato	15 mM.

Ejemplo 4 **Otros ciclos de secado por congelación.**

15

Temperatura Objetivo (°C)	Tiempo de Remojo (min)	Velocidad de Rampa (°C/min)	Presión de la Cámara (micras)
-50	360	1	
-40	2160	0.1	50
-30	1440	0.1	50
-20	720	0.5	50

20

25

113

Ciclos de secado por congelación utilizando la formulación anteriormente identificada.

5

10

15

20

25

Temperatura Objetivo (°C)	Tiempo de Remojo (min)	Velocidad de Rampa (°C/min)	Presión de la Cámara (micras)
5	60	1	
-5	30	1	
-50	180	1	
-15	1200	0.1	150
10	360	0.1	150
35	180	0.1	150
5	960	1	150

114

Ciclos de secado por congelación utilizando la formulación anteriormente identificada.

5

Temperatura Objetivo (°C)	Tiempo de Remojo (min)	Velocidad de Rampa (°C/min)	Presión de la Cámara (micras)
5	60	1	
-50	180	1	
-31	3000	0.1	55
30	720	1	55

10

15

Ejemplo 5 - N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma - Formulación secada por congelación.

20

- LBH589 lactato 1.887 miligramos/mililitro.
- Sacarosa 8.5 por ciento.
- Dihidrato de edetato de disodio 0.05 por ciento.
- Ácido láctico DL 1.351 mg/ml (15 mM).
- 5 mililitros llenados en un frasco de 10 mililitros.

25

115

Ciclo de secado por congelación utilizando la formulación anteriormente identificada.

5

10

15

20

25

Temperatura Objetivo (°C)	Tiempo de Remojo (min)	Velocidad de Rampa (°C/min)	Presión de la Cámara (micras)
-40	60	1	
-40	180	-	
-15	25	1	70
-15	600	-	70
-21	6	1	70
-21	4560	-	70
30	51	1	no establecida
30	900	-	no establecida
20	10	1	no establecida
20	60	-	no establecida
20	-	-	800 mbar

116

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, la cual comprende:
N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-
5 metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente
aceptable de la misma;
un regulador del pH o un componente regulador del pH; y
un agente de volumen.
2. La composición de la reivindicación 1, la cual comprende
10 además un quelante/antioxidante.
3. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente
de volumen mencionado se selecciona a partir de sacarosa,
trehalosa, dextrano, y HPbCD.
4. La composición de la reivindicación 2, en donde el
15 quelante/antioxidante mencionado es EDTA disódica.
5. La composición de la reivindicación 1, en donde el
regulador del pH o el componente del regulador del pH mencionado
se selecciona a partir de un regulador de lactato o ácido láctico, un
regulador de fosfato o ácido fosfórico, y una combinación de ambos.
- 20 6. La composición de la reivindicación 1, en donde esta
composición forma una torta farmacéuticamente aceptable después
de la liofilización.
7. La composición de la reivindicación 1, en donde la sal
farmacéuticamente aceptable es una sal de lactato.
- 25 8. Un proceso para la elaboración de una torta

farmacéuticamente aceptable, el cual comprende los pasos de:

(a) formar una solución que comprende N-hidroxi-3-[4-
[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida,
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un
5 quelante/antioxidante, un regulador del pH, y un agente de volumen;
y

(b) liofilizar esta solución para formar una torta
farmacéuticamente aceptable.

9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el agente de
10 volumen mencionado se selecciona a partir de sacarosa, trehalosa,
dextrano, y HPbCD.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el agente de
volumen mencionado es sacarosa.

11. El proceso de la reivindicación 8, en donde el
15 quelante/antioxidante mencionado es EDTA disódica.

12. El proceso de la reivindicación 8, en donde el regulador
del pH o el componente regulador del pH mencionado, se selecciona
a partir de un regulador de lactato (respectivamente, ácido láctico),
un regulador de fosfato (respectivamente, ácido fosfórico), y una
20 combinación de ambos.

13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el regulador
del pH mencionado es un regulador de lactato, o en donde el
componente regulador del pH mencionado es ácido láctico.

14. Una torta farmacéuticamente aceptable, la cual
25 comprende:

NO
SE
PUESEN
EN
CUESTA
(VER
PAG 134 y 135)

119

(a) N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

5 (b) un quelante/antioxidante, comprendiendo este antioxidante de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de la torta;

(c) un regulador del pH o un componente regulador del pH, comprendiendo este regulador del pH o componente regulador del pH de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el
10 15 por ciento en peso de la torta; y

(d) un agente de volumen, comprendiendo este agente de volumen de aproximadamente el 50 por ciento a aproximadamente el 99.9 por ciento en peso de la torta.

15

20

25

110

RESUMEN

Composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto terapéutico pobremente soluble en agua, un solvente acuoso, un
5 quelante/antioxidante, un regulador del pH o un componente regulador del pH, y un agente de volumen. Las composiciones farmacéuticas pueden ser oralmente ingeridas o se pueden administrar parenteralmente. Las composiciones farmacéuticas se pueden además liofilizar para formar una torta farmacéuticamente
10 aceptable que se pueda administrar oralmente, por ejemplo como una forma de dosificación oral sólida; o que se pueda reconstituir y administrar parenteralmente, por ejemplo como un solo bolo intravenoso o una infusión intravenosa, o se puede administrar oralmente, por ejemplo como una solución para beber.

15

* * * * *

20

25

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

120

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2008/076752

International filing date (day/month/year)
18.09.2008

Priority date (day/month/year)
20.09.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/19 A61K47/02 A61K47/12 A61K47/18 A61K47/26 A61K47/36 A61K47/40 A61K31/4045

Applicant
NOVARTIS AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Gómez Gallardo, S

Telephone No. +31 70 340-9546



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/076752

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☒ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/076752

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>4,11</u>
	No: Claims	<u>1-3,5-10,12-14</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-14</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

1. CITED DOCUMENTS

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2006/292594 A1 (REISMAN DAVID [US]) 28 December 2006 (2006-12-28)
- D2: WO 2005/009961 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]) 3 February 2005 (2005-02-03)
- D3: US 2006/270730 A1 (KATOPODIS ANDREAS [CH]) 30 November 2006 (2006-11-30)
- D4: DAVID Z. QIAN ET AL: "Targeting Tumor Angiogenesis with Histone Deacetylase Inhibitors: the Hydroxamic Acid Derivative LBH589" CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 12, no. 2, 2006, pages 634-642, XP002505211
- D5: WO 02/22577 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 21 March 2002 (2002-03-21)
- D6: WO 2008/086330 A (NOVARTIS AG [CH]) 17 July 2008 (2008-07-17)
- D7: WO 2008/100985 A (NOVARTIS AG [CH]) 21 August 2008 (2008-08-21)

Re Item II

Priority

Earlier PCT application WO 2008/086330 A (D6), published on 17 July 2008, claims the priority date of 10 January 2007. It discloses (cf. page 17, lines 1-16; page 18, example 1) a formulation comprising propylene glycol, lactate buffer, mannitol (bulking agent) and N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1-H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; said formulation may be stored in a lyophilized condition.

The application US 60/973,830 (date of filing 20 September 2007), to which the priority claim of the present application is directed, is, therefore, not the application disclosing for the first time some of the subject-matter of the present PCT application. As some of the subject-matter, as described above, was disclosed in a still earlier application D6 originating from the same applicant (NOVARTIS AG), the application US 60/973,830 is in fact not the "first application". Therefore, the priority claim is invalid for the subject-matter already disclosed in the still earlier application D6 and **documents D6 and D7 will be considered as forming**

part of the prior art according to Art. 33(2) and (3) PCT.

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step and industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. CLARITY (Art. 6 PCT)

Claim 6 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define the composition in terms of a result to be achieved, namely as forming a cake after lyophilization. This merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result (Art. 6 PCT). In view of this, the subject-matter of this claim is construed in its broadest sense when assessing the novelty of the present application.

2. NOVELTY (Art. 33(2) PCT)

2.1. The attention of the applicant is drawn to the fact that the expression "*bulking agent*" is, at present, construed as encompassing any agent that provides bulk, i.e. that causes to cohere or form a mass. In view of this, the scope of such expression is extremely large. Even water can be construed as a bulking agent since it forms a mass with the rest of the ingredients of the composition claimed (Art. 33(2) PCT).

2.2. It is also to be noted that the subject-matter of present claim 7 is presently construed as not limiting since it only clarifies that the composition of claim 1 comprises N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide or a lactate salt thereof (Art. 33(2) PCT).

2.3. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT because the subject-matter of claims 1-3, 5-10 and 12-14 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses (cf. page 2, paragraph 10; page 8, paragraph 74; page 11, paragraph 96; claims 1, 8, 15 and 16) a formulation comprising a histone deacetylase inhibitor (such as LBH589); the preferred preparation may be a lyophilized powder in 1 mM-50 mM histidine (known to be a buffer and also a chelator), 0.1%-2% sucrose (bulking agent and chelator) and 2%-7% mannitol (bulking agent and chelator) that is combined with a buffer prior to use. Therefore, the subject-matter of claims 1-3 and 6-10 is not new in view of D1.

Document D2 discloses (cf. page 39, last paragraph; page 44, paragraph 3) a formulation comprising (i) an active ingredient (which can be combined with LBH589) as a lyophilized powder, (ii) sodium citrate (buffer and chelator) and (iii) dextran (bulking agent and chelator); said formulation is reconstituted with saline or dextrose 5% (water being also construed as a bulking agent). Therefore, the subject-matter of claims 1-3, 6 and 7 is not new in view of D2.

Document D3 discloses (cf. page 11 - page 12, example 1) a subcutaneous injection of a solution of N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide in lactate buffer (water being construed as a bulking agent). Therefore, the subject-matter of claims 1 and 5-7 is not new in view of D3.

Document D4 discloses (cf. page 635, left-hand column, last paragraph; page 641, figure 6) LBH589 dissolved in saline solution for intraperitoneal administration to mice. NaCl is construed as being a buffer and water is construed as being a bulking agent. Therefore, the subject-matter of claims 1, 6 and 7 is not new in view of D4.

Document D6 discloses (cf. page 17, lines 1-16; page 18, example 1) a formulation comprising propylene glycol (bulking agent and chelator), lactate buffer, mannitol (bulking agent and chelator) and N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1-H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide; said formulation may be stored in a lyophilized condition. Therefore, the subject-matter of claims 1, 2, 5-8 and 12-14 is not new in view of D6.

Document D7 discloses (cf. page 46, table 2) a formulation comprising LBH589, etoposide (bulking agent and chelator), estramustine (bulking agent) and phosphate sodium (buffer). Therefore, the subject-matter of claims 1, 2 and 5-7 is not new in view of D7.

3. INVENTIVE STEP (Art. 33(3) PCT)

3.1. Claims 1-3, 5-10 and 12-14 being not new are also not inventive (Art. 33(3) PCT).

3.2. Dependent claims 4 and 11 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step. The reason for this is that there seems to be no unexpected effect related to the EDTA disodium being the chelator/antioxidant of the composition claimed. As a matter of fact, chelators/antioxidants are commonly used excipients in liquid compositions to be administered orally or parenterally, as disclosed in D3 and D5-D7. The subject-matter of claims 4 and 11 consists in the selection of EDTA disodium as the chelator/antioxidant of the pharmaceutical composition. Such a selection could only be regarded as inventive if it would present unexpected effects or properties in relation to the rest of chelators/antioxidants. No such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of claims 4 and 11 (Art. 33(3) PCT).

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)

Claims 1-14 satisfy the criterion of industrial applicability set forth in Article 33(4) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The use of the term "*about*", in claim 14, is indefinite and as such renders the scope of said claim unclear (Art. 6 PCT).



No. 10-035474- -00000-0000

Fecha: 2010-03-25 17:09:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 126

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020

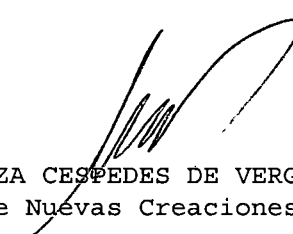
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	10 35474
	Solicitud internacional	PCT/US2008/076752
	Fecha inicio fase nacional	20/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	052.74

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 23 ABR. 2010
adpall



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

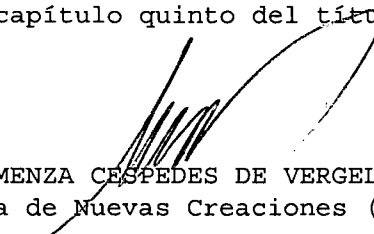
REFERENCIA	Radicación No.	10 35474
	Solicitud internacional	PCT/US2008/076752
	Fecha inicio fase nacional	20/04/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	05275

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 ABR. 2010
adpall

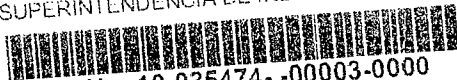
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Act: 444

CERTIFICACION DE EXISTENCIA 1.10 - 49,484
Fecha: 2010-06-21 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-035474- -00003-0000

Fecha: 2010-06-21 17:17:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios. 2

XXXXX COMERCIALIZACION XXXXX

DEPOSITANTE	TIPO CREDITO	BANCO	CUENTA	No. CARGO	FECHA CARGO	
GUARTE - JAILDEX	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754387	174688286	21/06/2010	1.10

XXXXX F O M O E P Y O XXXXX

CANT. DEPOSITADO	CONCEPTO	
		1.10

1.10000-01-09 - OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I

VALOR: CINCO CUATRO MIL PESOS

ASIGNACIONES -

DES G L O S A D O

D A

del Expediente 10-35474

Auto No 13741 2-sep-2011

REPTRO DE DATA APLICADA AL EXPEDIENTE No